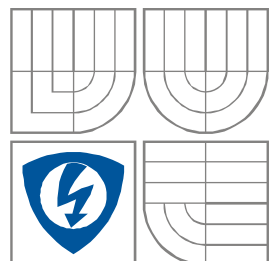


VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY



FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH
TECHNOLOGIÍ

ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

AUTOMATIZOVANÉ MĚŘENÍ ULTRAZVUKOVÝCH MARKERŮ VROZENÝCH
VÝVOJOVÝCH VAD PLODU

AUTOMATED MEASUREMENT OF ULTRASOUND MARKERS OF CONGENITAL
FETAL ABNORMALITIES

DIPLOMOVÁ PRÁCE
MASTER'S THESIS

AUTOR PRÁCE
AUTHOR

Bc. Bogdan Szpyrc

VEDOUCÍ PRÁCE
SUPERVISOR

prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D.

ODBORNÝ KONZULTANT
CONSULTANT

Ing. Jan Mikulec, Ph.D.

BRNO 2010

Zadání

Proveďte literární rešerši použití ultrazvukových markerů pro diagnostiku vrozených vývojových vad (VVV) plodu v prvním trimestru těhotenství. Z těchto markerů vyberte jeden z významných, pro který navrhnete metodiku umožňující jeho automatizované měření. Navrhnete algoritmus dle této metodiky, umožňující otestování metody na simulovaných obrazových datech. Práce musí obsahovat: 1. realizovaný algoritmus pro měření markerů, 2. výsledky testů na ultrazvukových obrazových datech.

Abstrakt

Tato práce se zabývá zobrazením a měřením ultrazvukových markerů vrozených vývojových vad (VVV) plodu v prvním trimestru těhotenství. Provedená rešerše UZ markerů se opírá o studie prof. Kyprose Nicolaides (Velká Británie), předsedy nadace fetální medicíny (FMF – Fetal Medicine Foundation). Dále je uveden stručný průběh vyšetření v každém trimestru gravidity, rozebrány vrozené vývojové vady diagnostikovatelné již v 1. trimestru a je popsán výpočet individuálního rizika pro chromozomální aberace. Práce se dále zabývá metodami zpřesnění měření nuchální translucence (NT) – nejsilnějšího markeru Downova syndromu v 1. trimestru. Je proveden test zobrazovacích možností UZ přístrojů. Z nasnímaných dat je stanoveno rozlišení v závislosti na nastavených parametrech zobrazení. Dále jsou navrženy a aplikovány algoritmy respektující doporučení FMF pro nastavení vhodného řezu plodem a automatické měření NT. Je rovněž navržena programová aplikace umožňující testování těchto algoritmů na reálných datech a výpočet rizika chromozomální aberace vycházejícího z věku matky, temeno-kostrční délky (CRL) a hodnoty NT. Navržené algoritmy byly testovány na reálných obrazových datech. Byl rovněž vytvořen program pro aplikaci navržených algoritmů pro měření NT přímo na UZ přístroji.

Klíčová slova

vrozené vývojové vady, Downův syndrom, ultrazvukové markery, nuchální translucence

Abstract

This work deals with displaying and measuring ultrasonic markers of congenital defects of the fetus in first trimester of pregnancy. Background research of ultrasonic markers was based on the studies of prof. Kypros Nicolaides (Great Britain), the president of the Fetal Medicine Foundation. This work contains a brief description of diagnosing of congenital defects during all three trimesters, and lists in detail defects that can be diagnosed properly during first trimester, as well as methods of calculating the risk of chromosomal abnormalities. In the next parts of this work, there are descriptions of methods used to improve results while measuring nuchal translucence (NT) - strongest marker of Down syndrome in first trimester. The imaging capabilities of ultrasound devices were tested. Using scanned images, the influence of different display parameters on the resolution could be determined. Furthermore, using recommendations of the FMF, algorithms for adjusting correct slice of fetus and automatic measurement NT were designed and tested. A program application was designed that enabled testing of those algorithms on real images and calculating risks of chromosomal abnormalities from CRL and NT value. Designed algorithms were tested on real images. The program application, in which the algorithms for measuring NT (NT detection algorithms) are included, was created.

Key words

congenital fetal abnormalities, Down syndrome, ultrasound markers, nuchal translucency

SZPYRC, B. Automatizované měření ultrazvukových markerů vrozených vývojových vad plodu. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2010. 65 s. Vedoucí diplomové práce prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D., odborný konzultant Ing. Jan Mikulec, Ph.D.

Prohlášení

„Prohlašuji, že svoji diplomovou práci na téma "Automatizované měření ultrazvukových markerů vrozených vývojových vad plodu" jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucího diplomové práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autor uvedené práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této diplomové práce jsem neporušil autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a jsem si plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení § 152 trestního zákona č. 140/1961 Sb.“

V Brně dne 20. května 2010

.....

Bc. Bogdan Szpyrc

Poděkování

Děkuji Ing. Janovi Mikulcovi, Ph.D. za odbornou pomoc a metodické rady při realizaci této diplomové práce. Za pedagogické vedení děkuji vedoucímu práce prof. Ing. Ivovi Provazníkovi, Ph.D. Také bych rád poděkoval Doc. Ing. Jaroslavovi Satrapovi, CSc. za cenné konzultace a podporu při realizaci projektu. Rovněž děkuji pracovníkům firmy Nimotech, s.r.o. za zapůjčení ultrazvukových přístrojů pro praktická měření a zajištění konzultací na odborných pracovištích. MUDr. Veronice Frisové děkuji za poskytnutí obrazových i neobrazových dat pro testování navržených algoritmů. V neposlední řadě děkuji svým blízkým za podporu a pochopení při psaní tohoto textu.

V Brně dne 20. května 2010

.....
Bc. Bogdan Szpyrc

Obsah

1. Úvod.....	10
2. Základní ultrazvuková vyšetření během gravidity.....	11
2.1. Průběh ultrazvukových vyšetření v těhotenství.....	11
2.1.1. Období 10-14 týdne	11
2.1.2. Období okolo 20 týdne.....	11
2.1.3. Období po 30 týdnu.....	12
3. Vrozené vývojové vady.....	13
3.1. Přehled VVV diagnostikovatelných již v 1. trimestru těhotenství.....	13
3.1.1. Downův syndrom (DS).....	13
3.1.2. Edwardsův syndrom (ES).....	13
3.1.3. Turnerův syndrom (TS).....	14
3.2. Diagnostika chromozomálních aberací.....	14
3.2.1. Neinvazivní diagnostika.....	14
3.2.2. Invazivní diagnostika.....	15
3.3. Screening chromozomálních aberací.....	16
4. Ultrazvukové nálezy chromozomálních aberací.....	18
4.1. Ultrazvukové markery v prvním trimestru gravidity.....	18
4.1.1. Ztlustění prosáknutí záhlaví - nuchální translucence (NT).....	18
4.1.2. Absence nosní kosti plodu.....	19
4.1.3. Temeno-kostrční délka.....	19
4.1.4. Délka maxily.....	20
4.1.5. Délka ucha.....	20
4.1.6. Délka kosti stehenní a kosti pažní.....	20
4.1.7. Jediná umbilikální arterie.....	21
4.1.8. Megavesica.....	21
4.1.9. Objem placenty.....	21
4.1.10. Srdeční frekvence plodu.....	21
4.1.11. Dopplerometrie ductus venosus.....	21
4.2. Individuální pacientské riziko pro chromozomální aberace.....	23
4.2.1. Věk matky a délka gestace.....	23
4.2.2. Nuchální translucence plodu.....	23
4.2.3. Nosní kost a další sonograficky zjišťované markery v prvním trimestru.....	24
5. Zobrazení a měření nuchální translucence (NT).....	25
5.1. Doporučení pro správné měření šířky NT podle FMF.....	25
5.2. Odchylka od normálu při měření.....	27
6. Faktory mající vliv na přesnost měření NT.....	29
6.1. Chyby způsobené UZ přístrojem.....	29
6.1.1. Konečné rozlišení monitorů.....	29
6.1.2. Chyba vycházející z fyzikální podstaty UZ.....	29
6.1.3. Praktická měření FWHM.....	30
7. Vyhodnocovací algoritmy.....	36
7.1. Správný řez plodem.....	36
7.1.1. Velikost hlavičky vs. velikost B-obrazu.....	36
7.1.2. Neutrální poloha plodu.....	37
7.1.3. Získání středového sagitálního řezu plodem.....	37
7.2. Správné umístění kaliperů.....	40
7.2.1. Kontrola umístění kaliperů.....	41
7.2.2. Algoritmus pro zpřesnění měření NT	41
7.3. Automatizované měření nuchální translucence.....	43

7.4.Integrovaná programová aplikace.....	44
8.Algoritmy pro praktická měření.....	49
8.1.Semiautomatický algoritmus.....	49
8.2.Automatický algoritmus.....	51
9.Výsledky hodnocení algoritmu.....	53
9.1.Reprodukovatelnost měření.....	53
9.2. Správnost měření.....	55
10.Aplikace pro měření NT na UZ přístrojích.....	57
10.1.Instalace.....	57
10.2.Spuštění.....	57
10.3.Základní funkce.....	57
10.4.Další funkce pro analýzu obrazů.....	59
11.Závěr.....	60
12.Literatura.....	63
13.Seznam příloh a použitých zkratk.....	65

Seznam obrázků

Obr. 3.1: Odběr choriových klků.....	15
Obr. 3.2: Stanovení rizika chromozomálních aberace.....	16
Obr. 4.1: Temeno-kostrční délka u plodů s triploidií zakreslené v referenčním rozmezí.....	19
Obr. 4.2: Ultrazvukový snímek 12-ti týdenního plodu se zvýrazněnou maxilou.....	20
Obr. 4.3: Srdeční frekvence u plodů s trizomií 13 vynesena na referenčním rozpětí.....	22
Obr. 4.4: Rychlostní průtoková křivka (flow velocity) v ductus venosus ve 12. týdnu gestace.....	22
Obr. 4.5: Vliv věku matky na riziko chromozomálních abnormalit.....	23
Obr. 4.6: Vliv délky gestace na riziko chromozomálních abnormalit.....	24
Obr. 4.7: Riziko trizomie 21 závislé na věku matky ve 12. týdnu gestace a vliv tloušťky NT.....	24
Obr. 5.1: Umístění kaliperů podle FMF.....	25
Obr. 5.2: Ultrazvukové snímky 12týdenního plodu.....	26
Obr. 5.3: Hodnoty NT u 326 plodů s trizomií 21 vynesena na normálním rozpětí CRL.....	27
Obr. 5.4: Pravděpodobnostní koeficienty trizomie 21 v závislosti na NT.....	27
Obr. 5.5: Rozdělení tloušťky NT plodu vyjádřené jako odchylka od normálního mediánu.....	28
Obr. 6.1: PSF ve vertikálním směru - zobrazení v B-modu a odpovídající PSF.....	30
Obr. 6.2: Point Spread Function (PSF) a vyznačený parametr FWHM.....	30
Obr. 6.3: 2D PSF ve 3D zobrazení	31
Obr. 6.4: Porovnání psychosenzorického vjemu ostrosti obrazů při harmonickém módu.....	34
Obr. 7.1: Algoritmus pro stanovení poměru velikost hlavičky k velikosti B-obrazu.....	36
Obr. 7.2: Algoritmus pro stanovení neutrální polohy plodu.....	37
Obr. 7.3: Měření úhlu mezi osou NT a osou maxily.....	37
Obr. 7.4: Středový sagitální řez plodem.....	38
Obr. 7.5: Vychýlení sondy o 10° od správného středového sagitálního řezu plodem.....	38
Obr. 7.6: Vychýlení sondy o 15° od správného středového sagitálního řezu plodem.....	38
Obr. 7.7: Řez B-obrazem procházející bradou, maxilou a mezimozkem.....	39
Obr. 7.8: Profil testovaného a referenčního obrázku a jejich vzájemná korelace – podobné obrazy.....	40
Obr. 7.9: Profil testovaného a referenčního obrázku a jejich vzájemná korelace – rozdílné obrazy.....	40
Obr. 7.10: Algoritmus pro detekci podobnosti řezů v obraze.....	41
Obr. 7.11: Algoritmus testující správnost umístění kaliperů - blokové schéma.....	42
Obr. 7.12: Algoritmus korekce umístění kaliperů kolmo na osu NT.....	42
Obr. 7.13: Výstup algoritmu testujícího polohu kaliperů v závislosti na řezu NT.....	43
Obr. 7.14: Korekce měření v kolmém směru na osu NT.....	43
Obr. 7.15: Výsledek automatického měření NT.....	44
Obr. 7.16: Blokové schéma algoritmu pro automatizované měření NT.....	45

Obr. 7.17: Ilustrační výpočet rizika Downova syndromu z věku matky vycházející ze studií FMF.....	46
Obr. 7.18: Ilustrační průběh rizika Downova syndromu podle FMF.....	46
Obr. 7.19: Okno pro načtení obrázku.....	47
Obr. 7.20: Programová aplikace integrující algoritmy popsané v Kap. 7.1 – 7.3.	48
Obr. 8.1: Detail oblasti NT po aplikaci semiautomatického algoritmu.....	50
Obr. 8.2: Semiautomatický algoritmus pro výpočet šířky NT.....	50
Obr. 8.3: Automatický algoritmus pro výpočet šířky NT.....	51
Obr. 8.4: Histogram obrazové části dvou snímků.....	52
Obr. 9.1: Detail obrázku po 20 měřeních NT.....	53
Obr. 10.1: Grafické rozhraní aplikace pro analýzu NT.....	58
Obr. 10.2: Plugin pro zobrazení kolmých řezů.....	59

Seznam tabulek

Tab. 3.1: Porovnání procenta záchytu u různých metod screeningu trizomie 21.....	17
Tab. 6.1: Přehled hodnot FWHM pro různá nastavení UZ (Medison V20).....	32
Tab. 6.2: Přehled hodnot FWHM pro různá nastavení UZ (Medison X6).....	32
Tab. 9.1: Výsledky testu opakovatelnosti měření.....	54

Seznam grafů

Graf. 6.1: Medison V20 - grafická prezentace šířky PSF ve vertikálním směru.....	33
Graf. 6.2: Medison V20 - grafická prezentace šířky PSF v horizontálním směru.....	33
Graf. 6.3: Medison X6 - grafická prezentace šířky PSF ve vertikálním směru.....	33
Graf. 6.4: Medison X6 - grafická prezentace šířky PSF v horizontálním směru.....	34
Graf. 9.1: Závislost směrodatné odchylky na šířce NT v pixelech.....	54
Graf. 9.2: Závislost směrodatné odchylky NT na dynamice obrazu.....	55
Graf. 9.3: Závislost šířky NT na CRL plodu.....	56

1. Úvod

Historie ultrazvukové (UZ) diagnostiky v českém porodnictví a gynekologii je poměrně dlouhá, po USA, Velké Británii, Rakousku a Švédsku jedna z nejdelších ve světovém měřítku. Při získávání prvních domácích zkušeností bylo z počátku využito průmyslových defektoskopů, které umožňovaly pouze improvizované vyšetřování jednorozměrným obrazem A. První práce z domácích pracovišť se zabývaly především měřením biparietálního průměru hlavičky (rok 1969). Postupně byla klinická pracoviště vybavována lékařskými diagnostickými přístroji umožňujícími vyšetřování také dvourozměrným obrazem B, případně v režimu TM [1]. Postupem času UZ přístroje poskytovaly stále více možností. Snímání průtoků pomocí Dopplerova jevu byl jeden z průlomových okamžiků v UZ diagnostice. V dnešní době sonografický přístroj poskytuje množství zobrazovacích módů nevyjímaje 3D, popřípadě 4D zobrazení, umožňuje archivaci dat a komunikaci s informačními systémy, což vede k zařazení UZ přístrojů mezi nejpoužívanější diagnostické prostředky. Většina gynekologických pracovišť v ČR je již UZ přístrojem vybavena. Sonograf se stal neodmyslitelnou součástí diagnostiky a screeningu průběhu gravidity.

Měření ultrazvukových markerů vrozených vývojových vad (VVV) plodu v prvním trimestru těhotenství je velice diskutabilní téma, které v dnešní době vyvolává polemiky největších odborníků v oboru, existuje totiž spousta nedostatků, které je potřeba řešit. Dochází často ke konfrontaci dvou lékařských táborů – chemiků preferujících biochemické vyšetření a radiologů přiklánějících se k UZ screeningu. V poslední době existuje snaha spojit obě vyšetření a stanovit tak úhrnné riziko chromozomálních aberací, na kterém se podílejí jak výsledky biochemického, tak ultrazvukového vyšetření. Provedená rešerše UZ markerů se opírá o studie prof. Nicolaidese (Velká Británie), předsedy nadace fetální medicíny (FMF – Fetal Medicine Foundation). Nadace podporuje spousty výzkumů zabývajících se převážně hledáním nových UZ markerů VVV a následným výpočtem rizika chromozomálních aberací. Prakticky všechny dostupné programy pro výpočet rizika používají data ze studií FMF.

V práci je uveden stručný průběh vyšetření v každém trimestru gravidity, rozebrány vrozené vývojové vady diagnostikovatelné již v 1. trimestru a je popsán výpočet individuálního rizika pro chromozomální aberace.

Při výpočtu rizika např. Downova syndromu velkou roli hraje šířka šíjového projasnění neboli nuchální translucence – nejvýznamnějšího UZ markeru. Malé rozdíly šířky nuchální translucence (NT) v konečném důsledku značně ovlivňují celkové riziko. Práce se zabývá metodami zpřesnění měření tohoto parametru. Je proveden test zobrazovacích možností UZ přístrojů; z nasnímaných dat je stanoveno rozlišení v závislosti na nastavených parametrech zobrazení. Dále jsou navrženy a aplikovány algoritmy respektující doporučení FMF pro nastavení vhodného řezu plodem a automatické měření NT. Je rovněž navržena programová aplikace umožňující testování těchto algoritmů na reálných datech přímo na UZ přístroji a výpočet rizika chromozomální aberace vycházejícího z věku matky, temeno-kostrční délky (CRL) a hodnoty NT. Navržené algoritmy byly testovány na reálných obrazových datech. Výsledky testů shrnuje Kap. 9.

2. Základní ultrazvuková vyšetření během gravidity

Ultrazvukové (UZ) vyšetření kdykoliv v těhotenství plní dvě důležité funkce: diagnostickou a screeningovou. Mnoho závažných vad plodu lze nalézt již v prvním trimestru, ale diagnostická přesnost ultrazvukového vyšetření v polovině druhého trimestru je větší. Na druhé straně, výsledky screeningového ultrazvukového vyšetření jsou ve druhém trimestru považovány za méně spolehlivé [1].

Za zmínku stojí uvedený pojem screening. Jedná se o plošné vyšetřování za účelem vyhledávání chorob v jejich časných stádiích, kdy pacient ještě nemá potíže a příznaky. Cílem screeningu je brzké rozeznání nemoci v naději, že se včasným zásahem a péčí podaří snížit úmrtnost a strádání. I když může screening vést k časnější diagnóze, ukazuje se, že ne pokaždé testy prospějí testované osobě. Nadměrná diagnóza, chybná diagnóza a vytváření falešného pocitu bezpečí jsou potenciálními nežádoucí účinky screeningu [2]. Snahou je tyto nežádoucí účinky v co největší míře potlačit a vyvarovat se tak psychické újmy pacienta, která může nastat při špatně provedeném testu, zvláště jedná-li se o gravidní ženu.

2.1. Průběh ultrazvukových vyšetření v těhotenství

V České republice se v průběhu těhotenství provádějí 3 UZ vyšetření.

2.1.1. Období 10-14 týdne

UZ vyšetření slouží k zjištění životaschopnosti těhotenství, četnosti těhotenství, jeho přesného stáří a k vyloučení eventuelních závažných vývojových vad. Při vyšetření okolo 12. týdne již má plod všechny hrubé rysy malého človíčka a jeho velikost dosahuje přibližně 8 cm.

Ultrazvukem lze už v prvním trimestru získat neocenitelné informace o plodu, plodové vodě a placentě. Doba, kdy ultrazvukové vyšetření plodu v prvním trimestru představovalo změření temeno-kostrční vzdálenosti, je nenávratně pryč. Včasné systematické vyšetření plodu je nejlépe provádět mezi 11. a 13. týdnem gestace. V tomto období je hodnota NT nejspolehlivějším markerem aneuploidie, jaký je v současné době znám. Začlenění NT do kombinovaného testu s biochemickými a dalšími ultrazvukovými markery, jako jsou vyšetření nosní kosti nebo průtok krve trojčípou chlopní, umožňuje zachyt trizomie 21. chromozomu u více než 90 % případů při 5% falešné pozitivitě [1]. Biochemické markery u vícečetných gravidit nejsou spolehlivé, vyšetření NT má tedy o to větší váhu.

Ultrazvuk s vysokým rozlišením, v kombinaci transvaginálního a transabdominálního přístupu, umožňuje časně a přesně vyšetření anatomie plodu již v této rané fázi gravidity.

Podrobnější popis UZ vyšetření v prvním trimestru bude následovat v Kap. 4.1.

2.1.2. Období okolo 20 týdne

Ultrazvukové screeningové vyšetření těhotné populace s nízkým rizikem v 18.-22. týdnu těhotenství je asi nejzásadnějším vyšetřením během gravidity. Plod měří v tomto období asi 20 cm od hlavy k patě, což nelze pomocí ultrazvuku změřit. Cílem vyšetření je počet a vitalita plodů, jejich biometrie a anatomie, lokalizace a morfologie placenty, délka a tvar hrdla děložního a jiné [1].

Bohužel se stále ještě stává, že je nalezen odlišný počet plodů, než jaký byl udán při vyšetření v 1. trimestru. Spolehlivě stanovit počet plodů se většinou daří až po 10. týdnu těhotenství, takže stanovení četnosti plodů je jedním z důležitých úkolů vyšetření v 11.-13⁶. týdnu těhotenství.

Během ultrazvukového vyšetření ve 18-22. týdnu se rutinně stanovuje biparietální průměr (BPD), obvod hlavy (HC), obvod trupu (AC) a délku femuru (FL). Dále je měřen rozměr mozečku

(TCD), postranních komor (Va) a cisterny magny (CM) [1]. Z těchto údajů je možno vypočítat mezi jinými i přibližnou hmotnost plodu. Naměřené údaje jsou vkládány do počítače a pomocí specializovaného softwaru (např. mezinárodní program Astraia) jsou hodnoty korelovány s odpovídajícím stářím plodu. Často jsou používány grafické prezentace dat, kde je na první pohled patrné, zda hodnoty leží v očekávaném rozmezí (5.-95. percentil) či nikoliv.

2.1.3. Období po 30 týdnu

Lékař opět provede biometrii plodu, aby zkontroloval, zda plod správně roste. Dále je třeba určit polohu plodu, pohybovou aktivitu, množství plodové vody a polohu placenty [3].

Při jakýchkoli pochybnostech o zdárném průběhu těhotenství lékař ultrazvuk provede i mimo tato období.

3. Vrozené vývojové vady

Vrozené vývojové vady (VVV) jsou defekty orgánů, ke kterým došlo během prenatálního vývoje plodu a jsou přítomny při narození jedince. Postihují v různém rozsahu okolo 3 % novorozenců. Prevencí vrozených vývojových vad a jejich včasnou diagnostikou se zabývá genetické poradenství. Příčinou vzniku VVV mohou být změny genetické informace - tedy mutace nebo různé vnější vlivy [4].

Aneuploidie označuje genomovou mutaci. Jedná se o jev, kdy dochází k absenci nebo nadbytku chromozomů ve všech buňkách určitého organismu. Příčinou aneuploidie je nesprávný průběh meiózy (redukčního dělení); je to následek poruchy dělicího vřeténka nebo centromery, jenž zapříčiní neoddělení homologních párů chromozomů, takže vzniklé gamety obsahují přebytečné chromozomy, nebo jim naopak některé chromozomy chybí. Taktéž ji může zapříčinit vliv ionizujícího záření, mutagenů a cytostaticky působících chemických látek.

Situace, kdy schází celý chromozomový pár, se označuje jako nullizómie, pokud schází jeden chromozóm z páru, jde o monozómii. Je-li nadbytečný jeden chromozóm a v jádru se tedy nacházejí tři homologní páry, jedná se o trizómii, při dalších nadbytečných párech jde o tetrazómii, pentazómii, atd., [5].

3.1. Přehled VVV diagnostikovatelných již v 1. trimestru těhotenství

Následující výčet se stručným popisem postihuje nejčastější VVV zapříčiněné mutací genů, které lze diagnostikovat již v prvním trimestru gravidity.

3.1.1. Downův syndrom (DS)

Downův syndrom je geneticky podmíněné onemocnění zapříčiněné genomovou mutací, jejímž výsledkem je trizómie 21. chromozómu – zdravý člověk má dva 21. chromozomy, postižení tímto syndromem tři.

Jedná se o poměrně časté onemocnění, vyskytuje se u jednoho narozeného dítěte ze 700. Jeho vznik ovlivňuje stáří matky. Downův syndrom se projevuje mentální retardací (většinou mírná nebo středně těžká mentální retardace), tělesnými malformacemi (menší hlava, mohutnější krk), anomáliemi obličeje (mongoloidní vzhled, obličej má ploché rysy, ve vnitřním koutku oka je výrazná kolmá kožní řasa, což způsobuje dojem šikmých očí, uši jsou menší, ústa pootevřená). Děti trpí celkově sníženým svalovým tonusem (hypotonii). Vyrůst je malý, muži mírají kolem 147-162 cm a ženy asi 135-155 cm. Mohou se objevovat epileptické záchvaty, postižení jsou náchylnější ke kardiovaskulárním onemocněním a v dospělosti je 3-5krát častěji postihuje Alzheimerova nemoc. Jejich vzdělání většinou probíhá ve speciální základní škole [6].

Nemoc poprvé popsal anglický lékař John Langdon Down (1862), její podstatu - trizómii 21. chromozómu - objevil a vysvětlil francouzský lékař a genetik Jérôme Lejeune (1958) [6].

3.1.2. Edwardsův syndrom (ES)

Také trizómie 18 je genetická porucha pojmenovaná po Johnu H. Edwardsovi, který ji popsal jako první v roce 1960. Je to nejčastější trizómie po Downově syndromu. Tato porucha je způsobena přítomností tří (místo dvou) chromozomů 18 v plodu nebo v buňkách dítěte.

Genetická informace navíc ze třetího chromozomu způsobuje abnormální charakteristiky jedinců postižených Edwardsovým syndromem. Proto, že každá buňka v těle obsahuje informaci navíc, schopnost normálně růst a vyvíjet se je opožděná. Charakteristické projevy se liší u každého případu, ale mohou být takové: nízká porodní váha; malá, abnormálně tvarovaná hlava, malá čelist

a ústa; nízko posazené uši; sevřené pěstí s překrývajícími se prsty; srdeční poruchy; problémy v přijímání potravy; obtížné dýchání; „obrácený“ nos; opožděný růst; nevyvinuté nebo chybějící palce [7].

Míra přežití pacientů s Edwardsovým syndromem je velice nízká. Téměř polovina plodů zemře v děloze. Jen 50 % narozených dětí žije do 2 měsíců, a jen 5-10 % přežije svůj první rok života. Nejčastější příčiny smrti se týkají dýchání a srdečních vad [7].

3.1.3. Turnerův syndrom (TS)

Podstatou je absence chromozomu X (sestava pohlavních chromozómů je tedy XO). Vyskytuje se s četností 1 případu na 2500 ženských novorozenců. Jedinci s touto genetickou vadou se vždy profilují jako ženy, v prenatalním období a nejranějším dětství často bez významnějších příznaků. Proto bývá Turnerův syndrom na rozdíl od výše uvedených genetických chorob často diagnostikován až dlouho po narození [7].

Nemoc nemá jednoznačný soubor příznaků, řada souvisejících poruch se vyskytuje pouze příležitostně nebo jen u některých případů. Spolehlivou diagnostickou metodou je pouze genetické vyšetření [7].

Relativně nejobvyklejším je porucha růstu (bez léčení dorůstají ženy stížené TS do výšky okolo 146 cm, obvyklý rozptyl je 140–158 cm), která začne být nápadná obvykle tak ve 3–5 letech. Porucha růstu je nejčastějším důvodem pro genetické vyšetření pacientky a zjištění choroby. Problémy s růstem odvisí od toho, že kosti postižených děvčat mají z neznámého důvodu sníženou vnímavost vůči růstovému hormonu, lze je tedy do značné míry vyvážit dodáním dávky růstového hormonu navíc (aplikován je ve formě podkožní injekce). Takováto léčba však není účinná stoprocentně (byť problémy s růstem značně potlačuje) a zejména nemůže zpětně vyvážit růst, který měl již nastat v předchozích letech. Léčbu mohou provázet poruchy v hospodaření s vodou (vodnatost a otoky) a cukrem (cukrovka) v organismu - růstový hormon totiž zvýrazňuje již existující obtíže v tomto směru [7].

U děvčátek trpících TS se o něco málo častěji objevuje šilhavost, krátkozrakost a pokleslost horních víček. Řeší se stejně jako u ostatních dětí. U některých dívek s Turnerovým syndromem se objevují nápadné pigmentové skvrny (névy) na kůži. Problém může být zvýrazněn při léčbě růstovým hormonem [7].

U většiny pacientek dochází k poruše vývoje k pohlavní dospělosti a zakrnění pohlavních orgánů, organismus také neprodukuje patřičné pohlavní hormony. Následkem je výrazné snížení plodnosti. Patřičná včasné započatá léčba může tyto potíže zmenšit, některé neplodné pacientky mohou odnosit dítě z darovaného vajíčka [8].

3.2. Diagnostika chromozomálních aberací

Základní dělení diagnostiky chromozomálních aberací je na invazivní a neinvazivní diagnostiku. V dnešní době se ve větší míře využívají invazivní metody, ale výzkumy a rozsáhlé studie usilují o zvýšení senzitivity a specifity neinvazivních metod, které jsou bezpečnější a méně zatěžují organismus budoucí rodičky.

3.2.1. Neinvazivní diagnostika

V posledních 30 letech byl cílem rozsáhlého výzkumu vývoj neinvazivní metody prenatalní diagnostiky založené na izolaci a vyšetření fetálních buněk, které se nalézají v krevním oběhu matky. Přibližně 1 z 10^3 – 10^7 jaderných buněk v mateřské krvi je fetálního původu. Poměr fetálních buněk lze zvýšit až na cca 1 ku 10–100 např. technikami magnetického třídění buněk (MACS) nebo třídění fluorescentně aktivovaných buněk (FACS) po přiblížení magneticky označených nebo fluoreskujících protilátek ke specifickým povrchovým markerům fetálních buněk [9].

Na rozdíl od vyšetření biochemie séra, které je relativně snadno aplikovatelné pro masový screening těhotenské populace, je analýza fetálních buněk z mateřské krve jednak pracná a jednak ji musí provádět vysoce kvalifikovaný personál.

Zájem vědců se v nedávné době zaměřil na přítomnost nebuněčné fetální DNA v mateřské plazmě a na možnost kvantifikovat koncentraci mužské fetální DNA u těhotenství s mužským plodem pomocí kvantitativní PCR v reálném čase. O koncentraci nebuněčné DNA u těhotenství s trizomií 21 existují protichůdné důkazy. Některé studie uvádějí, že se hladiny zvýšily a jiné naproti tomu nezjistily významné odlišnosti od chromozomálně normálních těhotenství. Zbývá nám stanovit, do jaké míry se nebuněčná fetální DNA může při vyšetřeních na trizomii 21 stát dalším markerem mateřského séra [9].

3.2.2. Invazivní diagnostika

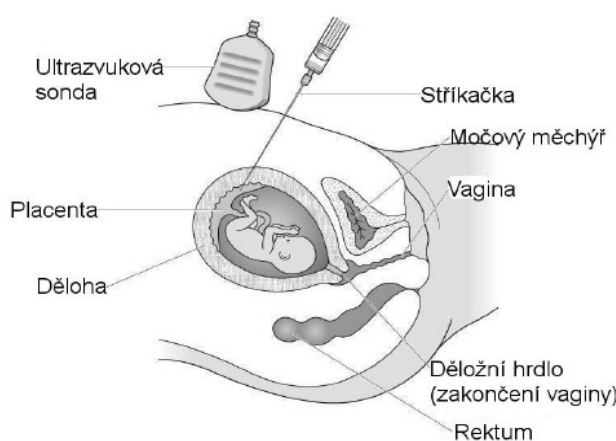
Amniocentéza (AMC)

Amniocentéza je výkon, při kterém lékař za kontroly ultrazvukového přístroje odebírá tenkou dlouhou jehlou plodovou vodu těhotné ženě. Ultrazvuk umožní lékaři ozřejmit anatomické poměry vyšetřované oblasti. V tomto případě dělohu s plodovými obaly, plodovou vodou a plod. Z odebrané plodové vody se následně provádějí další vyšetření. Buňky obsažené v plodové vodě se vyšetřují cytogeneticky. To znamená, že je možné laboratorními technikami určit jejich "genetickou výbavu" - karyotyp. Nevýhodou následného vyšetření plodové vody je časová prodleva deseti dnů, po kterou se dále buňky k vyšetření připravují. Další vyšetření, které se z odebrané plodové vody provádí, je vyšetření biochemické. Biochemické vyšetření plodové vody zahrnuje určení hladiny těchto složek: *alfa-fetoproteinu* a *acetylcholinesterázy* [10].

Existuje pouze jediná randomizovaná studie, která porovnává rizika amniocentézy s kontrolní skupinou. V této studii bylo u 4606 zdravých žen ve věku 25–34 let ve 14. až 20. týdnu těhotenství s nízkým rizikem výskytu trizomie plodu náhodně prováděno vyšetření plodové vody nebo vyšetření ultrazvukem. Celková potratovost u pacientek s amniocentézou byla o 1 % vyšší oproti kontrolní skupině [11].

Vyšetření choriových klků (CVS)

Choriové klky jsou součástí vyvíjející se placenty. Choriová biopsie představuje odběr malého vzorku choriových klků, který slouží k provedení genetického vyšetření během těhotenství. CVS představuje odběr malého vzorku tkáně z placenty, která má stejné geny jako plod. Nejprve je proveden ultrazvuk, aby se zjistila poloha plodu a placenty. Tkáň je pak odebírána vpichem tenkou jehlou přes kůži břišní stěny a stěnu děložní z placenty. Ultrazvuk je využíván, aby pomohl lékaři specialistovi k přesnému zavedení jehly do správného místa v děloze. Část tkáně placenty je nasáta jehlou a poté poslána do laboratoře k vyšetření [12].



Obr. 3.1: Odběr choriových klků [12]

Mezi odběrem vzorků choriových klků před 10. týdnem a výskytem abnormalit končetin plodu, mikrogacie a mikroglosie, existuje souvislost. Je tedy naprosto nezbytné, aby odběr vzorků choriových klků byl prováděn až po 11. týdnu gestace dostatečně vyškoleným personálem [9].

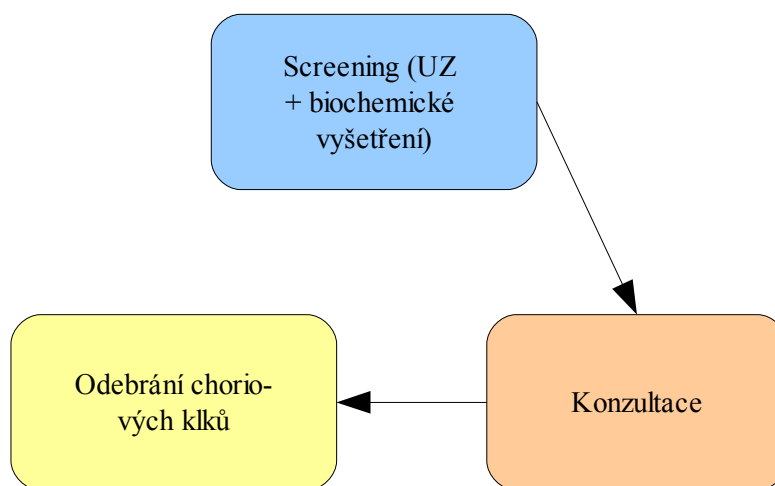
3.3. Screening chromozomálních aberací

První metoda screeningu trizomie 21 zavedená počátkem 70. let vycházela ze spojitosti výskytu tohoto defektu s vyšším věkem matky. Bylo zřejmé, že amniocentéza představuje nebezpečí potratu a tato skutečnost ve spojení s finančními dopady měla za následek, že prenatální diagnostika nemohla být prováděna u celé populace těhotných žen. V důsledku toho byla tato metoda zpočátku nabízena jen ženám starším 40 let. Když se používání amniocentézy postupně více rozšířilo a jeví se jako „bezpečné“, byly do „vysoce rizikové“ skupiny zařazeny i ženy nad 35 let. Tato „vysoce riziková“ skupina představovala 5 % populace těhotných žen [9].

Při screeningu se v posledních 30 letech objevily dva dogmatické přístupy. První přístup, používaný převážně v zemích se systémem soukromé zdravotní péče, se řídí dogmatem plošného screeningu těhotných od 35 let věku nebo žen s ekvivalentním rizikem. Vzhledem k tomu, že v rozvinutých zemích se věk těhotných žen zvyšuje, skupina žen s pozitivním screenem nyní představuje cca 15 % těhotných. Druhý přístup, používaný v zemích se státní zdravotní péčí, se řídí dogmatem poskytování invazivního vyšetření 5 % žen s nejvyšším rizikem; mezní věk pro invazivní vyšetření se tedy za posledních 20 let zvýšil z 35 na 38 let. Při screeningu matek s mezním věkem 38 let se 5 % populace řadí do „vysoce rizikové“ skupiny a v této skupině se vyskytuje cca 30 % dětí s trizomií 21 [9].

Koncem 80. let byla zavedena nová metoda screeningu, která bere v úvahu nejen věk matky, ale i koncentraci různých látek fetoplacentárního původu v krevním oběhu matky. V 16. týdnu gestace se mediány hodnot koncentrací α -fetoproteinu (AFP), nekonjugovaného estriolu (uE3), lidského choriogonadotropinu (hCG) (celkového a volné β -podjednotky) a inhibinu A v mateřském séru u těhotenství s trizomií 21 liší od normálních hodnot dostatečně na to, aby bylo možné použít kombinace některých nebo všech těchto stanovení ke zjištění „vysoce rizikové“ skupiny. Tato metoda screeningu je účinnější než samotné posouzení věku matky a při stejném procentu invazivních vyšetření (cca 5 %) dokáže identifikovat cca 50–70 % plodů s trizomií 21 [9].

V 90. letech byl zaveden screening kombinující hledisko věku matky a tloušťky NT plodu v 11.–13⁺⁶. týdnu těhotenství. Zjistilo se, že touto metodou lze identifikovat cca 75 % postižených plodů [9].



Obr. 3.2: Stanovení rizika chromozomálních aberací [9] lze dosáhnout kombinací posouzení věku matky, ultrazvukového vyšetření tloušťky nuchální translucence plodu, zjištění přítomnosti/absence nosní kosti a dále biochemického měření volné β -podjednotky hCG a PAPP-A v mateřském séru v ambulanci metodou OSCAR v 11.–13⁺⁶. týdnu gestace. Po konzultaci s uvedením rizika se pacientka může rozhodnout, zda si přeje stanovení karyotypu plodu, což lze provést odebráním vzorku choriových klků v rámci téže návštěvy.

Následně se kombinací věku matky, vyšetření NT plodu a biochemických hodnot séra matky (volná β -podjednotka hCG a těhotenský plazmatický protein PAPP-A) v prvním trimestru podařilo diagnostikovat 85–90 % postižených plodů. Vývoj nových metod biochemického vyšetření s výsledky známými do 30 min. od odebrání vzorku krve umožnil vznik pracovišť poskytujících komplexní vyšetření ke stanovení rizika formou One-Stop Clinic for Assessment of Risk – OSCAR.

V roce 2001 bylo zjištěno, že u 60–70 % plodů s trizomií 21 není při ultrazvukovém vyšetření v 11.–13⁺⁶. týdnu viditelná nosní kost a předběžné výsledky naznačují, že toto zjištění může zvýšit záchyt při UZ vyšetření a sérových testech v prvním trimestru na více než 95 % (Tab. 3.1).

Integrovaný ultrazvukový a biochemický screening v prvním trimestru – kombinace ultrazvukového měření NT plodu, stanovení přítomnosti nebo absence nosní kosti plodu a stanovení volné β -hCG a PAPP-A v mateřském séru. Odhaduje se, že při falešně pozitivním záchytu 5 % by míra detekce trizomie 21 byla 97 %.

Tab. 3.1: Porovnání procenta záchytu u různých metod screeningu trizomie 21 při hodnotě falešně pozitivních záchytů 5 % [9]. (pozn.: hCG: lidský chorionový gonadotropin; PAPP-A: těhotenský plazmatický protein A)

Screeningová metoda	Procento záchytu [%]
Věk matky (MA)	30
MA a vyšetření biochemie mateřského séra v 15.-18. týdnu	50 – 70
MA a vyšetření nuchální translucence (NT) plodu v 11.-13 ⁺⁶ . týdnu	70 – 80
MA, vyšetření NT plodu a volné β -hCG a PAPP-A v mateřském séru v 11.-13 ⁺⁶ . týdnu	85 – 90
MA, vyšetření NT plodu a nosní kosti (NB) plodu v 11.-13 ⁺⁶ . týdnu	90
MA, vyšetření NT a NB plodu a volné β -hCG a PAPP-A v mateřském séru v 11.-13 ⁺⁶ . týdnu	95

4. Ultrazvukové nálezy chromozomálních aberací

Každá chromozomální aberace má vlastní soubor detekovatelných abnormalit typických pro daný syndrom. Tato kapitola popisuje charakteristické znaky trizomie 21 a dalších významných chromozomálních aberací, zjišťované ultrazvukovým vyšetřením v prvním trimestru gravidity.

4.1. Ultrazvukové markery v prvním trimestru gravidity

V 11.–13⁺⁶. týdnu jsou všechny významné chromozomální aberace spojeny se zvýšenou tloušťkou nuchální translucence (NT) [13]. U trizomií 21, 18 a 13 má nárůst NT podobný charakter a průměrná hodnota NT u těchto vad je cca 2,5 mm nad normální medián pro danou temeno-kostrční délku. U Turnerova syndromu je medián NT cca 8 mm nad normál [9].

Kromě zvýšené hodnoty NT má 60–70 % plodů s trizomií 21 absenci nosní kosti, 25 % krátkou maxilu a 80 % zvýšenou impedanci průtoku v ductus venosus. U trizomie 18 se již v časně fázi objevuje růstová retardace plodu, tendence k bradykardii, omphalocoele je ve 30 % případů, absence nosní kosti v 55 % a jediná pupečníková tepna v 75 % případů [9].

U trizomie 13 je tachykardie u 70 % případů, růstová retardace plodu v rané fázi, megavesika, holoprosencefalie nebo omphalocoele v cca 40 % případů. U Turnerova syndromu existuje tachykardie v cca 50 % případů a růstová retardace plodu v rané fázi. U triploidie je časná tendence k asymetrickému vývoji plodu, bradykardie ve 30 % případů, holoprosencefalie, omphalocoele nebo cysta zadní jámy lebeční v cca 40 % a molární změny v placentě v cca 30 % případů [9].

4.1.1. Ztlustění prosáknutí záhlaví - nuchální translucence (NT)

Během druhého a třetího trimestru těhotenství se abnormální nahromadění tekutiny v zátylku plodu může klasifikovat buď jako nuchální cystický hygrom nebo nuchální edém. U cca 75 % plodů s cystickým hygromem se vyskytuje chromozomální abnormalita a v cca 95 % případů je touto abnormalitou Turnerův syndrom. Nuchální edém má různou etiologii; chromozomální abnormality jsou zjišťovány u cca jedné třetiny plodů a cca v 75 % případů je touto abnormalitou trizomie 21 nebo 18. Edém je též spojován s kardiovaskulárními a plicními abnormalitami plodu, dysplaziemi kostry, vrozenými infekcemi a metabolickými a hematologickými poruchami; v důsledku toho je pravděpodobnost narození chromozomálně normálního plodu s nuchálním edémem nízká [9].

V prvním trimestru se používá termín translucence bez ohledu na to, zda je přepažená, nebo ne a zda se omezuje jen na šíji, nebo obaluje celý plod. Ve druhém trimestru se translucence obvykle rozloží a v několika případech se z ní vyvine buď nuchální edém nebo cystický hygrom s celkovým hydropsem nebo bez něj. Podle vzhledu této léze na ultrasonografu nelze odhadnout výskyt chromozomálních aberací ani stanovit jejich prognózu [9].

Zvýšená hodnota NT je spojována s trizomií 21, Turnerovým syndromem a dalšími chromozomálními abnormalitami stejně jako s mnoha malformacemi a genetickými syndromy plodu. Výskyt těchto abnormalit má spíše souvislost s tloušťkou než se vzhledem NT [9].

Měření nuchální translucence

Schopnost docílit spolehlivého měření NT závisí na správném vyškolení a dodržení standardního postupu v zájmu dosažení jednotnosti výsledků od různých pracovníků. Optimální dobou pro měření NT plodu je 11.–13⁺⁶. týden. Temeno-kostrční délka plodu by měla být nejméně 45 mm a nejvýše 84 mm [9].

Důvodem volby nejzazšího termínu vyšetření ve 13⁺⁶. týdnu je především poskytnout ženám s postiženými plody možnost ukončit těhotenství spíše v prvním než ve druhém trimestru. Výskyt abnormální akumulace nuchální tekutiny u chromozomálně postižených plodů je ve 14. až 18. týdnu

nižší než před 14. týdnem; úspěšnost správného změření v 10.–13. týdnu je 98-100 % na rozdíl od 90 % ve 14. týdnu, kdy plod zaujímá vertikální polohu, což znesnadňuje získání vhodného snímku [9].

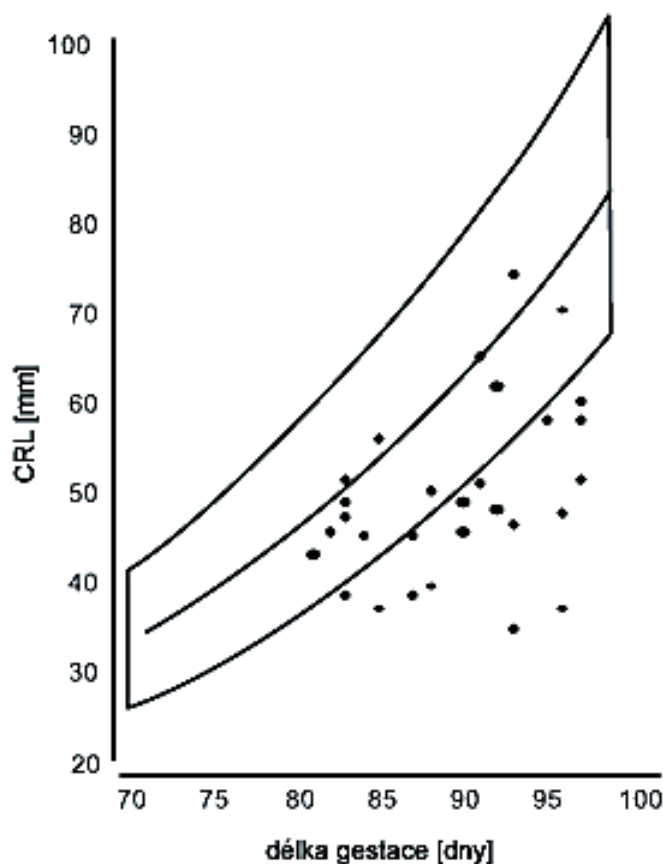
4.1.2. Absence nosní kosti plodu

V roce 1866 Langdon Down uvedl, že společným rysem pacientů s trizomií 21 je malý nos. Antropometrické studie pacientů s Downovým syndromem uvádějí, že hloubka kořene nosu je abnormálně krátká v 50 % případů [14]. Podobně radiologické post mortem studie potracených plodů s trizomií 21 uvádějí absenci osifikace nebo hypoplazii nosní kosti u cca 50 % případů. Sonografické studie provedené v 15.–24. týdnu gestace uvádějí, že cca 65 % plodů s trizomií 21 mělo absenci nebo zkrácení nosní kosti [9].

Významným zjištěním studií bylo, že výskyt chybějící nosní kosti se snižoval se zvyšující se temeno-kostrční délkou plodu, zvyšoval se s tloušťkou NT a byl podstatně vyšší u plodů afrokaribské rasy než u kavkazské rasy. Při výpočtu koeficientů pravděpodobnosti ve screeningu trizomie 21 je nutné brát tyto rozdílné faktory v úvahu [15].

4.1.3. Temeno-kostrční délka

Triploidie jsou spojeny se středně závažnou růstovou retardací, trizomie 13 a Turnerův syndrom jsou spojeny s mírně závažnou růstovou retardací, kdežto u trizomií 21 je vývoj v zásadě normální [16].

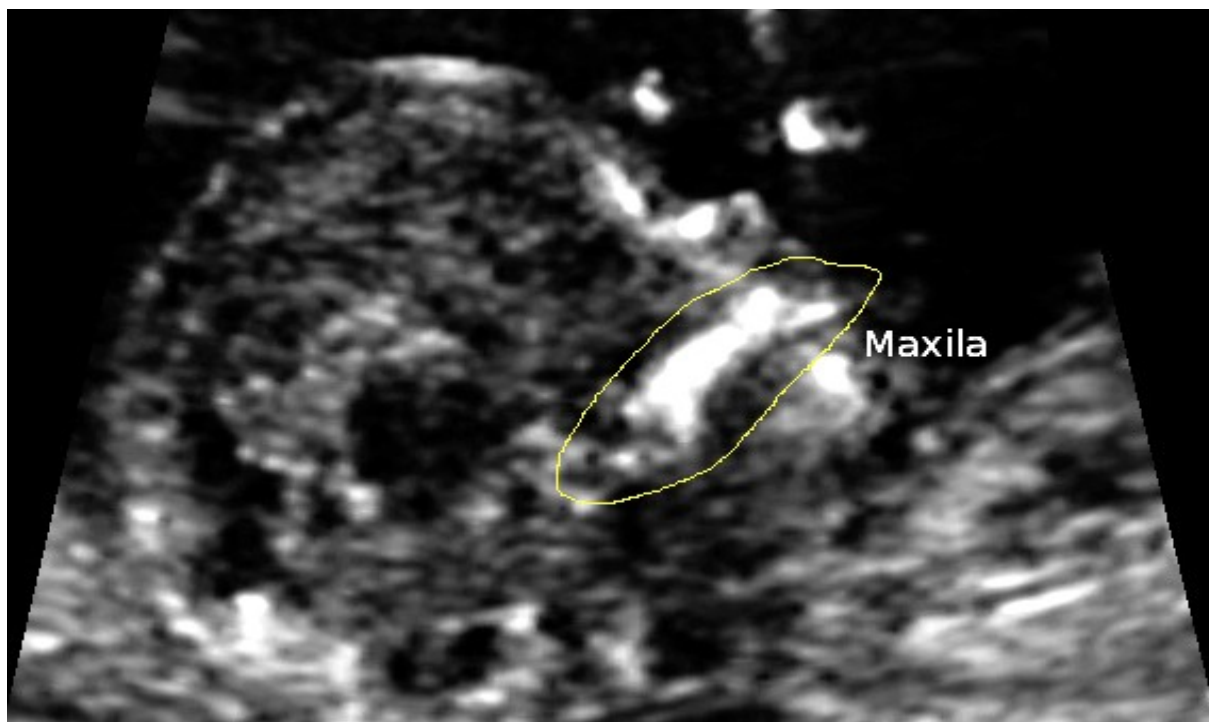


Obr. 4.1: Temeno-kostrční délka u plodů s triploidii zakreslené v referenčním rozmezí (střed, 95. a 5. percentil) v porovnání s chromozomálně normálními plody [9]

4.1.4. Délka maxily

U jedinců s trizomií 21 „je obličej plochý“. Může se jednat o následek nevyvinuté maxily. Antropometrické a radiologické studie pacientů s Downovým syndromem prokázaly málo vyvinutou horní čelist u více než 50 % případů [14]. Horní čelist plodu lze snadno zobrazit a měřit na ultrazvuku v 11.–13⁺⁶. týdnu gestace. Nejdříve se pořídí středo-sagitální obraz profilu plodu a UZ sonda se pak mírně posune v takovém úhlu do strany, aby byla viditelná kost horní i dolní čelisti, včetně větve a výběžku ramene dolní čelisti (viz Obr. 4.2).

U chromozomálně normálních plodů se délka horní čelisti lineárně zvětšuje s délkou gestace cca o 0,1 mm na každý 1 mm přírůstek temeno-kostrční délky. U plodů s trizomií 21 je střední délka horní čelisti významně pod normálním průměrem pro temeno-kostrční délku o 0,7 mm a v cca 25 % případů je pod 5. percentilem normálního rozsahu. Mezi délkou kosti horní čelisti a tloušťkou NT je však významná spojitost. U plodů s chybějící nosní kostí je horní čelist kratší než u plodů, jimž nosní kost nechybí. Ve screeningu trizomie 21 je tedy ještě nutné posoudit možnost měření délky maxily. U plodů s ostatními chromozomálními aberacemi žádné významné odchylky od normální maxilární délky nejsou [9].



Obr. 4.2: Ultrazvukový snímek 12-ti týdenního plodu se zvýrazněnou maxilou

4.1.5. Délka ucha

V postnatálním životě představují krátké uši nejstálější klinickou charakteristiku pacientů s Downovým syndromem. V 11.–13⁺⁶. týdnu gestace lze uši plodu snadno zobrazit a měřit pomocí ultrazvuku. Přestože u plodů s trizomií 21 je střední délka ucha významně pod normálním středem pro danou temeno-kostrční délku, stupeň odchylky od normálu je příliš malý na to, aby toto měření mělo význam pro screening trizomie 21 [9].

4.1.6. Délka kosti stehenní a kosti pažní

V 11.–13⁺⁶. týdnu je u plodů s trizomií 21 střední délka femuru a humeru významně pod příslušnou normální střední hodnotou pro danou temeno-kostrční délku, ale stupeň odchylky od normálu

je příliš malý na to, aby toto měření mělo pro screening význam [17].

4.1.7. Jediná umbilikální arterie

V prvním trimestru lze pupečnickové tepny zobrazit pomocí barevného zobrazení po obou stranách měchýře a v průběhu pupečníku v místě jeho vstupu do plodu v šikmém transverzálním zobrazení podbřišku plodu. U plodů s jedinou pupečnickovou tepnou se pozorovaný počet případů s trizomií 21 významně neliší od počtu odhadovaného na základě posouzení věku matky a stanovení NT plodu. Naproti tomu jediná pupečnicková tepna je spojována se sedminásobně vyšším rizikem výskytu trizomie 18 [18].

Velké procento plodů s trizomií 18 má další významné abnormality, které jsou snadněji zjistitelné při vyšetření v 11.–13⁺⁶. týdnu je tedy nepravděpodobné, že by pouhé zjištění jediné pupečnickové tepny mohlo vést indikací pro karyotypizaci plodu.

4.1.8. Megavesica

Močový měchýř plodu lze zobrazit na ultrazvuku v 11. týdnu gestace u cca 80 % plodů a u všech případů do konce 13. týdne. Megavesica je spojena se zvýšenou hodnotou NT, která je pozorována v cca 75 % případech s chromozomálními abnormalitami a v cca 30 % případech s normálním karyotypem. Po zohlednění věku matky a NT plodu přítomnost megavesiky zvyšuje pravděpodobnost trizomie 13 nebo 18 o faktor 6,7 [9].

4.1.9. Objem placenty

Objem placenty, určený v 11.–13⁺⁶. týdnu 3D ultrazvukem, se zvyšuje s temeno-kostrční délkou. U plodů s trizomií 21 se objem placenty významně neliší od normálu, ale u trizomie 18 je objem placenty značně snížený [9].

4.1.10. Srdeční frekvence plodu

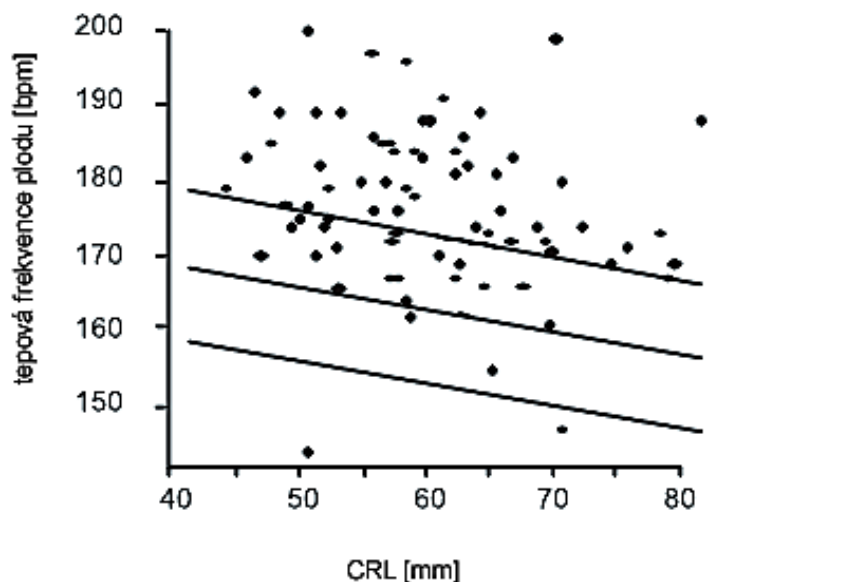
U normálního těhotenství se srdeční frekvence plodu (FHR) zvyšuje z cca 100 pulsů za minutu v 5 týdnech gestace na 170 pulsů za minutu v 10 týdnech a pak do 14. týdne klesne na 155 pulsů za minutu. V 10.–13⁺⁶. týdnu jsou trizomie 13 a Turnerův syndrom spojeny s tachykardií, kdežto pro trizomii 18 a triploidii je typická bradykardie plodu. U trizomie 21 dochází k mírnému zvýšení FHR [19]. Není pravděpodobné, že by měření FHR mohlo zlepšit screening trizomie 21 v prvním trimestru, ale při zjišťování plodů s trizomií 13 jde o užitečný indikátor [9].

4.1.11. Dopplerometrie ductus venosus

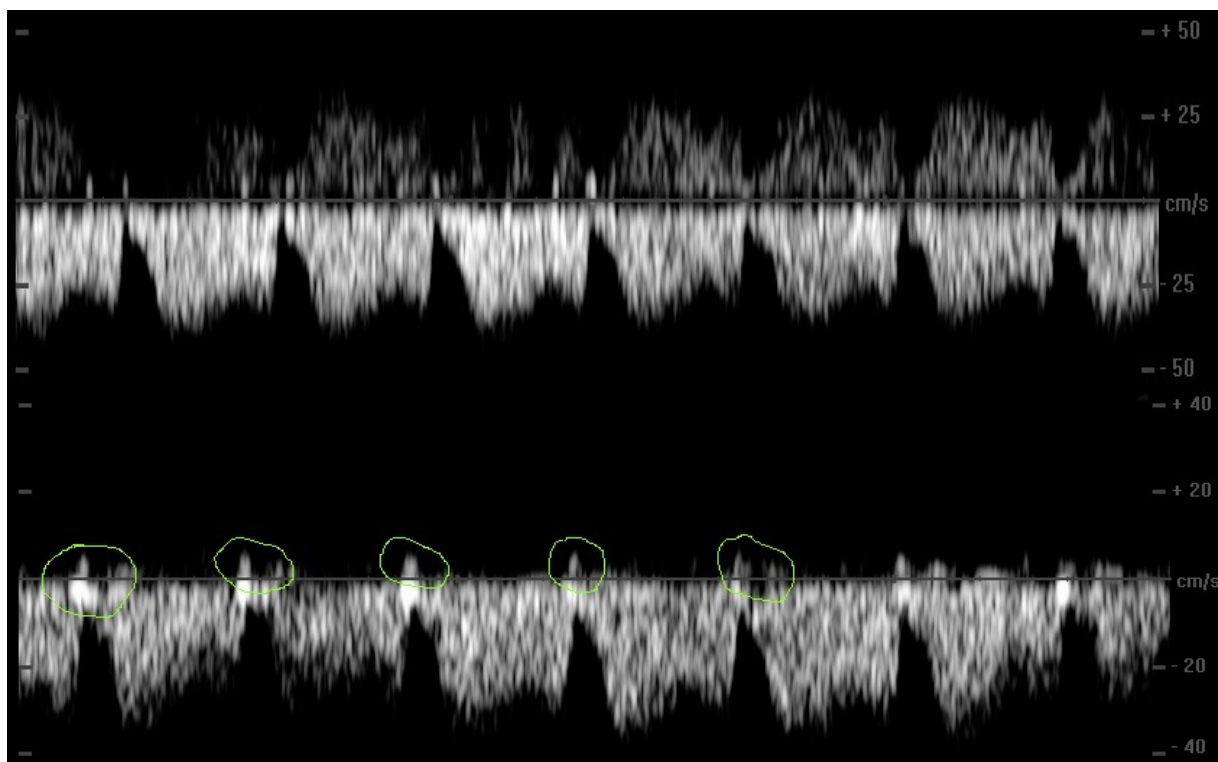
Ductus venosus je specifická spojka, kterou je okysličená krev odváděna z pupečnickové žíly do koronárního a cerebrálního oběhu přednostním prouděním přes foramen ovale do levé předsíně srdeční. Proudění krve v tomto žilním kanále má charakteristickou vlnovou křivku s vysokou rychlostí během komorové systoly (S-vlna) a diastoly (D-vlna) a dopředný směr toku během stahu síně (a-vlna). Bývá pozorován abnormální tok krve s chybějící nebo reverzní a-vlnou při hrozícím nebo zjevném srdečním selhání [9].

V 10.–13⁺⁶. týdnu je abnormální tok krve v ductus venosus (Obr. 4.4) spojen s chromozomálními aberacemi, srdečními abnormalitami a nepříznivým výsledkem těhotenství. Mezi zvýšenou NT plodu a výskytem abnormálního toku krve v ductus venosus není žádná nebo jen velmi malá spojitost. Z těchto zjištění vyplývá, že dopplerometrické vyšetření ductus venosus lze zkombinovat s měřením NT plodu ke zvýšení účinnosti časného ultrazvukového screeningu trizomie 21. Vyšetření toku krve žilním kanálem je však časově náročné a vyžaduje vysoce kvalifikovaný personál a v současné době

není jisté, zda by toto vyšetření bylo možné zařadit do rutinního screeningu v prvním trimestru. Ale na druhé straně by tato metoda mohla být využívána ve specializovaných centrech k opětnému posouzení rizika u pacientek s hraničními hodnotami po screeningu pomocí fetálního NT a biochemie mateřského séra [9].



Obr. 4.3: Srdeční frekvence u plodů s trizomií 13 vynesena na referenčním rozpětí (střed, 95. a 5. percentil) s temeno-kostrční délkou chromozomálně normálních plodů [9]



Obr. 4.4: Rychlostní průtoková křivka (flow velocity) v ductus venosus ve 12. týdnu gestace – porovnání normálního tvaru (nahore) a abnormální a-vlny (dole)

4.2. Individuální pacientské riziko pro chromozomální aberace

U každé ženy existuje riziko, že její plod/dítě bude mít chromozomální aberaci. K výpočtu individuálního rizika je nutné zohlednit výchozí faktory (apriorní riziko), které závisí na věku matky a délce gestace, a toto pak vynásobit řadou faktorů neboli koeficientů pravděpodobnosti, jež závisí na výsledcích řady vyšetření prováděných v průběhu těhotenství ke stanovení individuálního rizika.

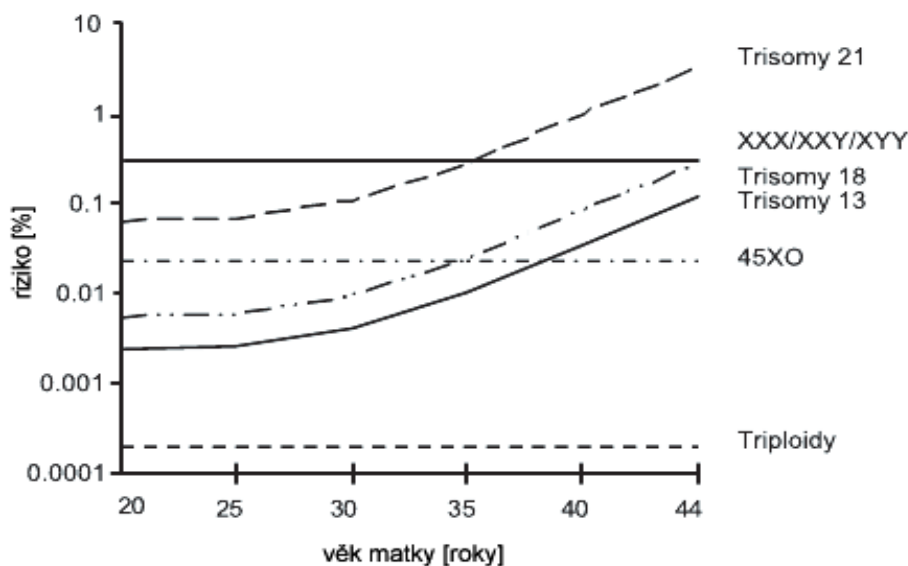
Koeficient pravděpodobnosti pro dané ultrazvukové nebo biochemické vyšetření se vypočítá vydělením procenta chromozomálně abnormálních plodů procentem normálních plodů zjišťovaných při tomto vyšetření. Při každém takovém vyšetření se apriorní riziko vynásobí koeficientem pravděpodobnosti daného testu k výpočtu nového rizika, které se pak stává apriorním rizikem pro další test [9].

Tento postup sekvenčního screeningu vyžaduje, aby jednotlivé testy byly na sobě nezávislé. Pokud testy nejsou nezávislé, pak lze k výpočtu kombinovaného koeficientu pravděpodobnosti použít propracovanější metody, včetně vícerozměrové statistiky.

Po vzniku pracovišť používajících metodu OSCAR je nyní možné celý proces sekvenčního screeningu zvládnout během jediné návštěvy v cca 12. týdnu těhotenství.

4.2.1. Věk matky a délka gestace

Riziko mnoha chromozomálních aberací se zvyšuje s věkem rodičky (viz Obr. 4.5). Vzhledem k tomu, že u plodů s chromozomálními aberacemi je pravděpodobnost odumření in utero vyšší než u normálních plodů, riziko se snižuje s délkou gestace (viz Obr. 4.6).



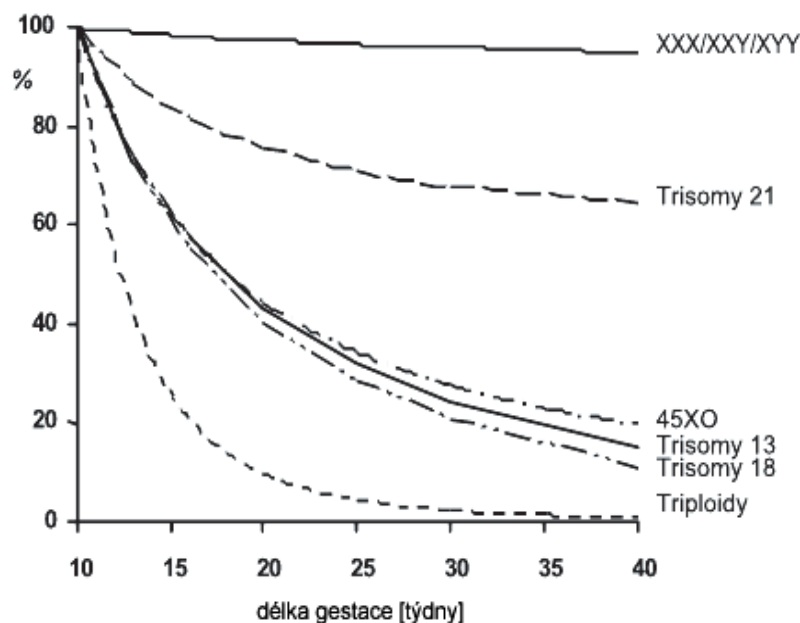
Obr. 4.5: Vliv věku matky na riziko chromozomálních abnormalit [9]

4.2.2. Nuchální translucence plodu

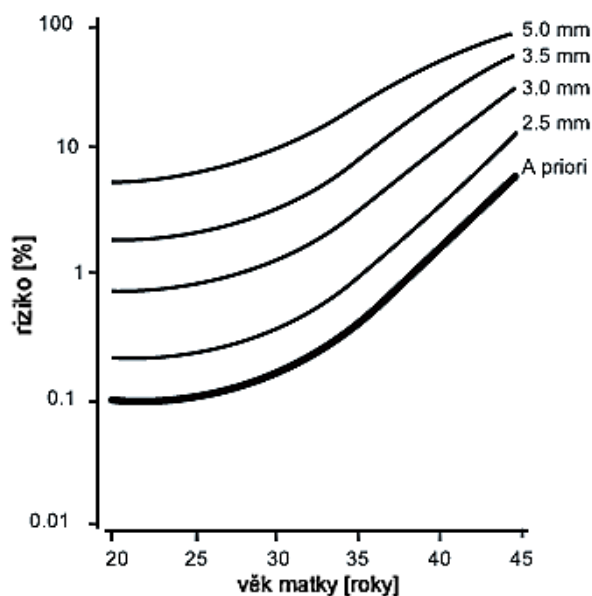
NT plodu se normálně s délkou těhotenství (délka od temene ke kostrči – CRL) zvyšuje. U každého plodu s danou délkou CRL se měřením NT určí koeficient pravděpodobnosti, který se vynásobí apriorním rizikem závislým na věku matky a délce gestace a vypočítá se nové riziko. Čím větší je NT, tím vyšší je koeficient pravděpodobnosti, a tedy i nové riziko. Naopak, čím menší je naměřená hodnota NT, tím menší je koeficient pravděpodobnosti, a tedy i nové riziko (Obr. 4.7) [9].

4.2.3. Nosní kost a další sonograficky zjišťované markery v prvním trimestru

Při ultrazvukovém vyšetření v 11.–13⁺⁶. týdnu nosní kost není viditelná u cca 60–70 % plodů s trizomií 21 a u cca 2 % chromozomálně normálních plodů. Abnormality dopplerometrické flowmetrie ductus venosus jsou pozorovány u cca 80 % plodů s trizomií 21 a u 5 % chromozomálně normálních plodů. Podobně i prevalence ostatních sonografických markerů je u některých chromozomálních aberací vyšší než u chromozomálně normálních plodů. Každý z těchto sonografických markerů je spojován s určitým koeficientem pravděpodobnosti, kterým se k získání nového rizika vynásobí riziko apriorní [9].



Obr. 4.6: Vliv délky gestace na riziko chromozomálních abnormalit [9] Čáry představují relativní riziko vzhledem k riziku v 10. týdnu gestace.



Obr. 4.7: Riziko trizomie 21 závislé na věku matky ve 12. týdnu gestace (a priori) a vliv tloušťky nuchální translucence plodu (NT) [9]

5. Zobrazení a měření nuchální translucence (NT)

Ultrazvukový marker s největší vahou při výpočtu rizika chromozomálních aberací v prvním trimestru těhotenství je hodnota NT. Pro posouzení NT plodu by ultrazvukový přístroj měl mít vysoké rozlišení s funkcí videosmyčky a posuvné měřítko, umožňující měření na jedno desetinné místo v milimetrech. V cca 95 % případů lze NT plodu úspěšně změřit ultrazvukovým vyšetřením přes břišní stěnu matky, v ostatních případech je nutné provést transvaginální sonografii.

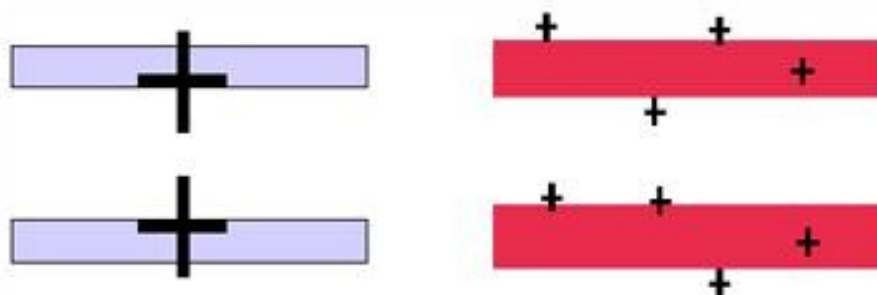
5.1. Doporučení pro správné měření šířky NT podle FMF

Dodržení následujících pokynů umožňuje správné určení šířky prosáknutí záhlaví. Tento postup byl vypracován na základě dlouhodobých studií organizace Fetal Medicine Foundation (FMF) se sídlem v Londýně.

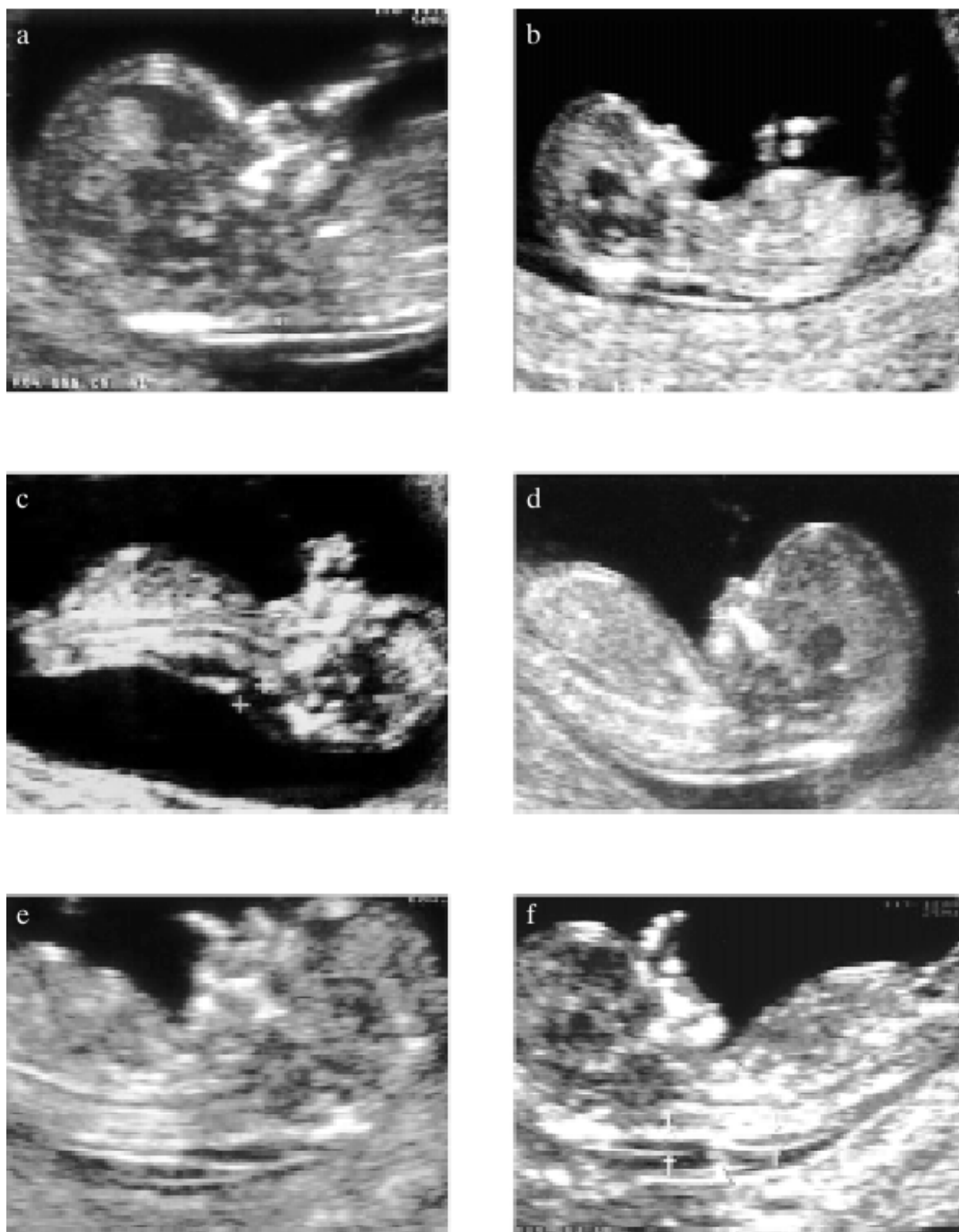
- Délka gestace by měla být 11.–13⁺⁶. týden a temeno-kostrční délka by měla být 45–84 mm.
- Je nutné získat obraz středového sagitálního řezu plodem a hodnota NT by se měla měřit na plodu v neutrální poloze.
- Na snímku by měla být jen hlava a horní část hrudníku plodu. Zvětšení by mělo být co největší a vždy takové, aby každý malý pohyb měřítka vyvolal jen změnu naměřené hodnoty o 0,1 mm.
- Měřit by se měla největší tloušťka subkutánní translucence mezi pokožkou a měkkou tkání překrývající páteř. Je nutné pečlivě odlišit kůži plodu od amnia.
- Měřítka by se měla umístit na čáry vymezující tloušťku NT – příčka měřítka by měla být jen obtížně viditelná, protože splývá s bílou čarou okraje hran a ne s nuchální tekutinou.
- Při snímkování je nutné provést více než jedno měření a zaznamenat nejvyšší hodnotu.

Na měřené hodnoty NT nemá významný klinický vliv etnický původ, parita gravidity, kouření cigaret, diabetes, početí metodami asistované reprodukce, krvácení na počátku těhotenství ani pohlaví plodu.

Rozdíly v měření NT plodu u téhož pozorovatele a mezi různými pozorovateli jsou menší než 0,5 mm v 95 % případů [9].



Obr. 5.1: Umístění kaliperů – správně (vlevo), špatně (vpravo) – podle FMF [20]

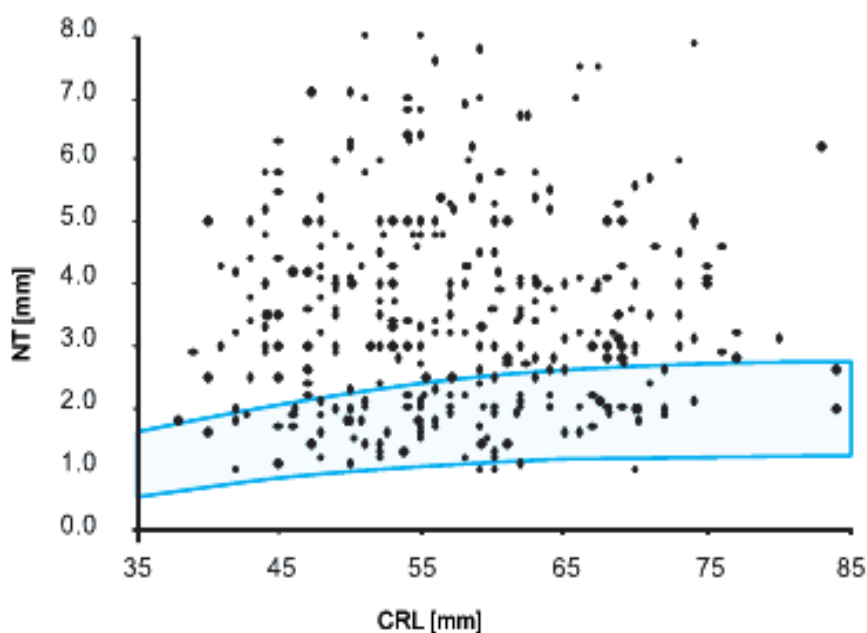


Obr. 5.2: Ultrazvukové snímky 12týdenního plodu [9]. U všech šesti snímků je dobře vidět sagitální řez plodem. Snímek (a) je vhodný k měření nuchální translucence (NT), protože obsahuje jen hlavu plodu a horní část hrudníku a tenkou nuchální membránu lze pozorovat odděleně od amniotické membrány. Zvětšení na snímku (b) je pro přesné měření NT příliš malé. Na snímku (c) je šíje plodu příliš vysunutá a šíje na snímku (d) je příliš ohnutá. Na snímku (e) by se měla změřit maximální hodnota NT. Na snímku (f) je pupeční šňůra omotána kolem krku. V tomto případě by se NT mělo měřit jak nad šňůrou, tak pod ní a pro výpočet rizika by se měl vzít průměr těchto dvou hodnot.

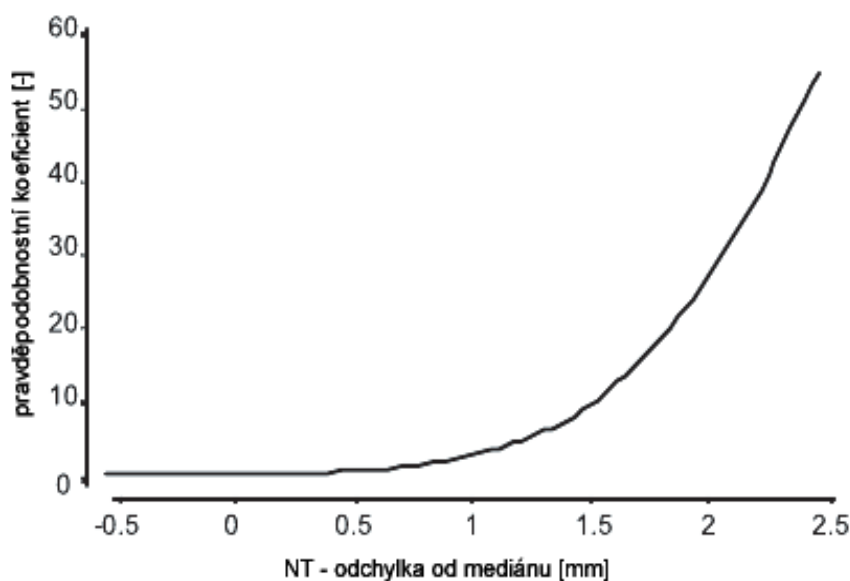
5.2. Odchylka od normálu při měření

Hodnota NT plodu se zvyšuje s temeno-kostrční délkou, a proto je nezbytné vzít v úvahu délku gestace pro posouzení, zda je zjištěná tloušťka NT zvýšená. Ve studii zahrnující 96 127 těhotných žen byl medián a 95 percentil 1,2 a 2,1 mm při temeno-kostrční délce 45 mm a odpovídající hodnoty při temeno-kostrční délce 84 mm byly 1,9 a 2,7 mm [21].

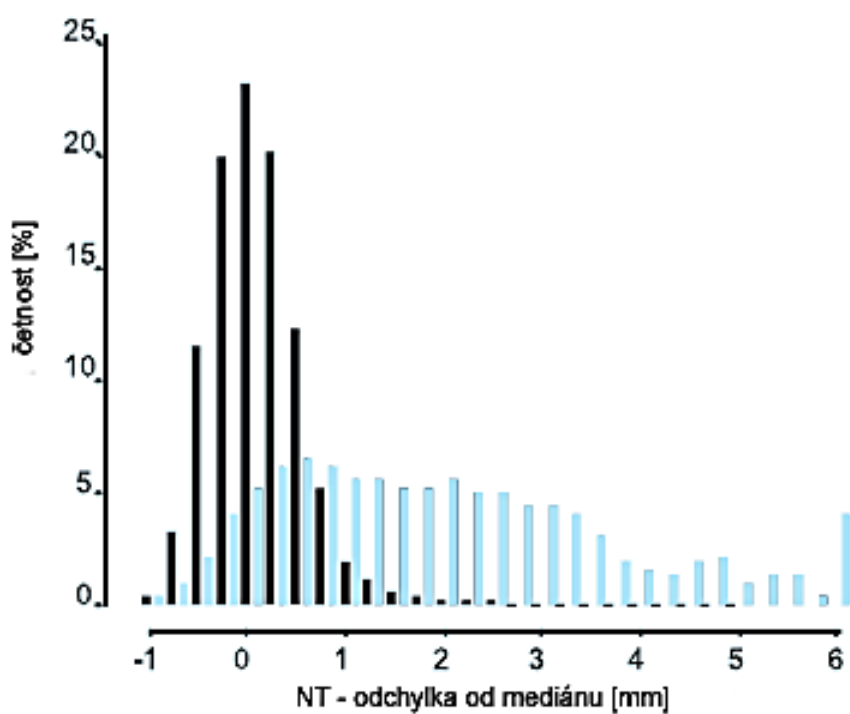
Při screeningu chromozomálních aberací se individuální riziko stanovuje vynásobením apriorního rizika závislého na věku matky a délce gestace koeficientem pravděpodobnosti, který závisí na hodnotě odchylky (hodnota Delta v mm) měření NT plodu od předpokládaného normálního mediánu pro stejnou temeno-kostrční délku (Obr. 5.3, Obr. 5.5 a Obr. 5.4).



Obr. 5.3: Hodnoty nuchální translucence u 326 plodů s trizomií 21 vynesené na normálním rozpětí temeno-kostrční délky (95 a 5 percentil) [9]



Obr. 5.4: Pravděpodobnostní koeficienty trizomie 21 v závislosti na odchylce tloušťky nuchální translucence plodu od předpokládaného normálního mediánu při téže temeno-kostrční délce [9]



Obr. 5.5: Rozdělení tloušťky nuchální translucence plodu vyjádřené jako odchylka od předpokládaného normálního mediánu u temeno-kostrčních délek chromosomálně normálních plodů (černé sloupce) a 326 plodů s trizomií 21 (modré sloupce) [9]

6. Faktory mající vliv na přesnost měření NT

Z Kap. 4 vychází, že ultrazvukový marker s největší váhou pro výpočet rizika VVV je tloušťka prosáknutí záhlaví (NT). Měřené hodnoty jsou řádově v jednotkách milimetrů (cca 1 – 5 mm) s přesností na desetiny milimetru. Z Obr. 5.4 je patrné, že pravděpodobnostní koeficient roste exponenciálně v závislosti na rozdílu naměřené hodnoty NT plodu od nominální (referenční) hodnoty. Je tedy zřejmé, že se zvětšující se šířkou NT značně roste i chyba měření. Tato chyba může být způsobená např. špatným umístěním kaliperů, nesprávným nastavením roviny řezu nebo také chybami, na které vyšetřující lékař nemá vliv - konečné rozlišení monitoru a UZ přístroje (viz dále).

Považujeme-li za odchylku šířky NT od nominální hodnoty 2 mm, apriorní riziko vycházející z věku matky (Obr. 4.5) je vynásobeno pravděpodobnostním koeficientem 25 (viz Obr. 5.4), tudíž konečné riziko je 25 krát vyšší než riziko apriorní. Zavedením chyby měření např. 0,2 mm (rozdíl od referenční hodnoty je nyní 2,2 mm) apriorní riziko je vynásobeno koeficientem 40 (konečné riziko je skoro jednonásobně větší než v prvním případě). Správné nasnímání šířky nuchální translucence je velice pracnou a pečlivou záležitostí, která vyžaduje zkušenost a zručnost vyšetřujícího, stejně jako kvalitní UZ přístroj s vysokým rozlišením.

6.1. Chyby způsobené UZ přístrojem

Následující podkapitoly se věnují chybám vycházejícím z nedokonalosti zobrazovacího systému.

6.1.1. Konečné rozlišení monitorů

Pracovní rozlišení monitoru kvalitních UZ přístrojů dosahuje v dnešní době 832x600 pixelů (resp. častěji 512x440). Při snímání plodu pro měření hodnoty NT je nastaveno přiblížení tak, že se na obrazovce zobrazují pouze cca 4 cm snímané scény.

Zaměříme se na vertikální rozlišení, neboť v tomto směru se měří hodnota NT. Rozlišení testovaného přístroje ve vertikálním směru bylo 600px. Ze známých veličin lze pomocí přímé úměry vypočítat, kolik milimetrů představuje jeden pixel na obrazovce (hodnota x).

$$\begin{aligned} 600px & \dots\dots\dots 40mm \\ 1px & \dots\dots\dots xmm \quad \Rightarrow x = 40/600 = 0,07mm \end{aligned}$$

Je třeba upozornit, že malé přiblížení obrazu způsobí větší kvantovací krok. Např. pro takové přiblížení, že celkové vertikální rozlišení představuje 6 cm primárního parametru, kvantovací krok dosahuje hodnotu 0,1mm, pro 8 cm už 0,14 mm atd.

Kdyby každý nejmenší pohyb trackballem znamenal pohyb o 1 pixel, lze považovat výše vypočítané hodnoty za kvanta pohybu. V praxi je citlivost trackballů UZ přístrojů relativně vysoká a lze jen stěží docílit jednotkového pohybu.

6.1.2. Chyba vycházející z fyzikální podstaty UZ

Dosazením do jednoduchého vztahu lze vypočítat délku vlny generované UZ přístrojem. Pro transabdominální vyšetření plodu se používají frekvence řádově do 6MHz. Z uvedeného vztahu lze usoudit, že pro větší frekvence bude délka vlny kratší. Vyšší kmitočty však nelze použít, protože se zvětšujícím se kmitočtem klesá hloubka vniku UZ paprsku [22]. Standardně rychlost šíření UZ ve tkáni je 1540 m/s. Částečně je tato hodnota korigována multiplikativními konstantami v závislosti na zvoleném typu tkáně na UZ přístroji. Je potřeba se zamyslet, zda není vhodné automaticky korigovat konstantu rychlosti šíření UZ svazku používanou při výpočtech po zapnutí módu pro snímání NT, ale

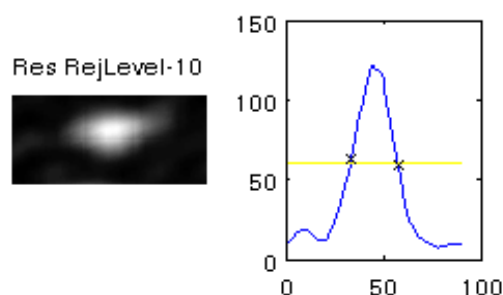
toto je věc výrobců a studií, které jsou nad rámec tohoto textu.

$$\lambda = \frac{c}{f} = \frac{1,540 \cdot 10^6 \text{ mm/s}}{6 \cdot 10^6 \text{ Hz}} = 0,25 \text{ mm} \quad (1)$$

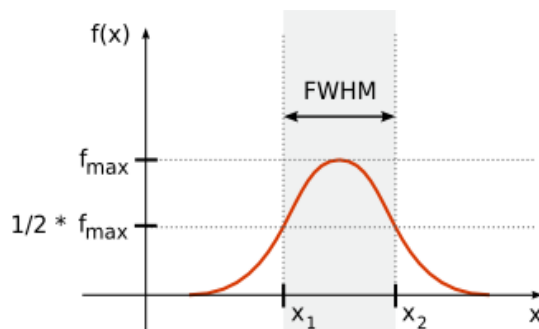
Vypočtená hodnota vlnové délky (λ) představuje teoretické rozlišení UZ přístroje. Ve skutečnosti je situace o něco horší. Piezoelektrický měnič je vybuzen jednotkovým impulzem, dojde k jeho zakmitání, které lze registrovat jako sled vlnových délek s klesající amplitudou. Rozlišení UZ přístroje je potřeba stanovit ve třech směrech – vertikálním, horizontálním a směru kolmým na oba předchozí. Na rozlišení ve vertikálním směru má vliv obálka vybuzeného impulsu. Reálné rozlišení lze tedy stanovit na základě snímání jednotkového bodu a zobrazení tzv. Point Spread Function (PSF), u které se hodnotí parametr Full Width at Half Maximum (FWHM) definovaný jako šířka v polovině výšky (viz Obr. 6.2). Takto získanou hodnotu lze interpretovat jako nejmenší vzdálenost dvou bodů, které lze od sebe ještě rozlišit. Rozlišení v horizontálním směru je dále omezeno počtem současně vybuzených měničů (u sektorové sondy), aperturou sondy a hloubkou snímání. V tomto směru je rozlišení vždy horší. Pro komplexní hodnocení rozlišení UZ přístroje je potřeba ještě stanovit FWHM ve třetím směru. Z technických důvodů rozlišení v tomto směru nebylo měřeno, neboť je potřeba vyhodnocovat sled obrazů při rovnoměrném pohybu sondou. Pro toto snímání je potřeba speciální zařízení (viz www.3dultrasound.euweb.cz).

6.1.3. Praktická měření FWHM

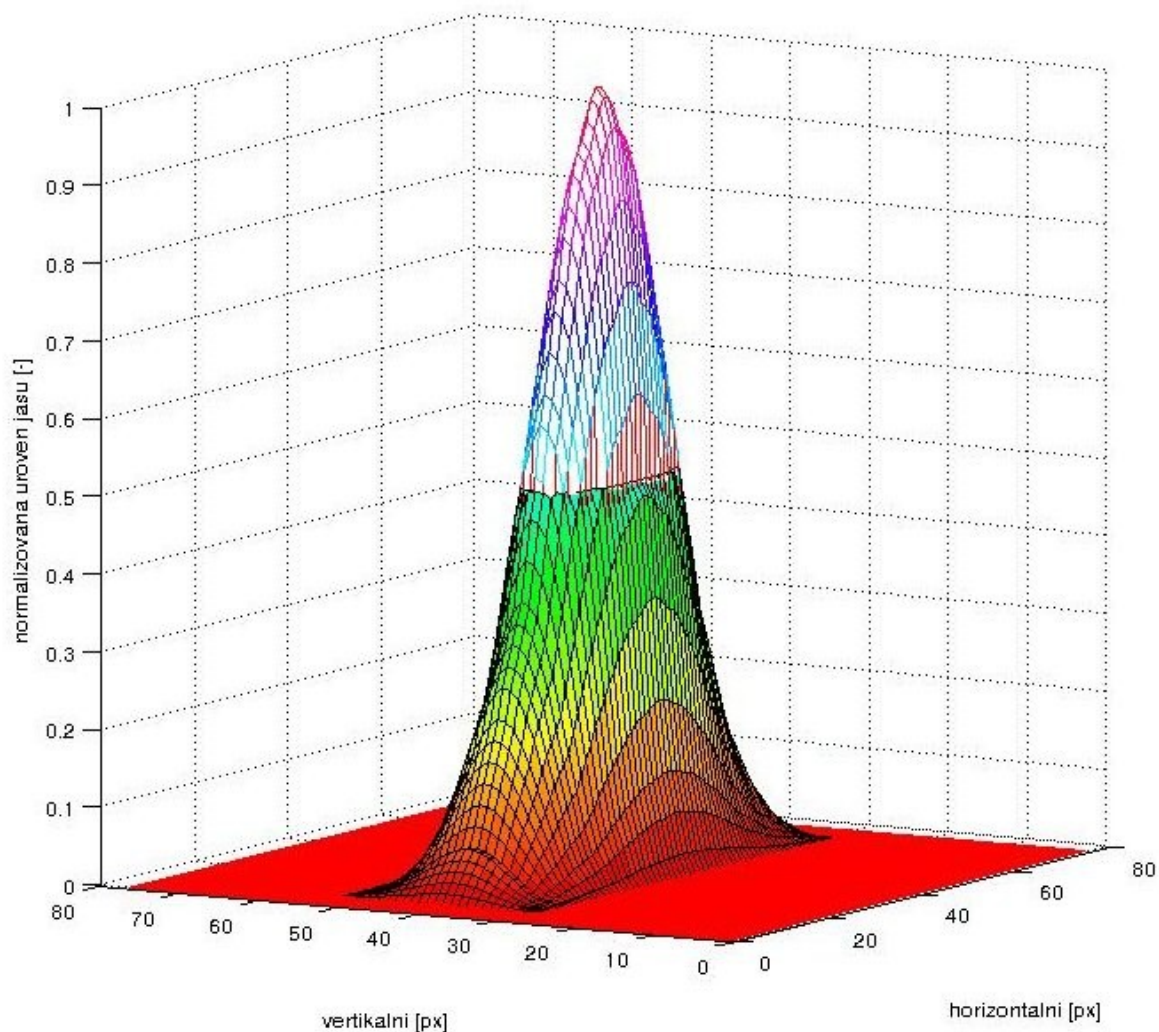
Pro různá nastavení byla provedena měření PSF ve vertikálním i horizontálním směru dvou UZ přístrojů firmy Medison – V20 (nejvyšší třída) a X6 (nižší třída). Hodnoty vycházejí vždy z 50 záznamů, ze kterých byl spočítán průměr, směrodatná odchylka a rozptyl. K měření byl použit fantom firmy ATS. K vyhodnocení výsledků posloužil výpočetní program Matlab. Obr. 6.1 znázorňuje získanou aproximaci jednotkového impulsu v B-modu a vykreslení odpovídající PSF ve vertikálním směru. Žlutá čára vyznačuje přesně polovinu výšky PSF a křížky nejbližší body, ze kterých byla následně vypočtena šířka PSF.



Obr. 6.1: PSF ve vertikálním směru - zobrazení v B-modu (vlevo), odpovídající PSF (vpravo)



Obr. 6.2: Point Spread Function (PSF) a vyznačený parametr FWHM [23]



Obr. 6.3: 2D PSF ve 3D zobrazení (pozn. nejedná se o 3D PSF)

Je patrné, že ve vertikálním směru je šířka PSF menší.

Použité přístroje

Přístroj	Sériové číslo
Medison V20	A230210003156
Medison X6	A212260008948
Konvexní sonda	T031650004613
Fantom ATS	-
Ultrazvukový gel	-
Matlab	-
USB disk	-

Následující tabulky (Tab. 6.1, Tab. 6.2) a grafy (Graf. 6.1 – Graf. 6.4) prezentují FWHM pro různá nastavení ultrazvukového přístroje. Posuzované parametry byly:

- frekvence (označení: Pen. = penetrace, Res. = dobré rozlišení)
- zapnutí, resp. vypnutí funkce rekonstrukce obrazu pomocí vyšších harmonických (ozn.: HAR – funkce byla zapnuta)
- Reject Level byl nastaven na hodnotu 16 (standardní nastavení pro měření NT) a zesílení na 20 (podle návodu k měření fantomu)
- všechny ostatní funkce úpravy obrazu byly vypnuty

Tab. 6.1: Přehled hodnot FWHM pro různá nastavení UZ (Medison V20)

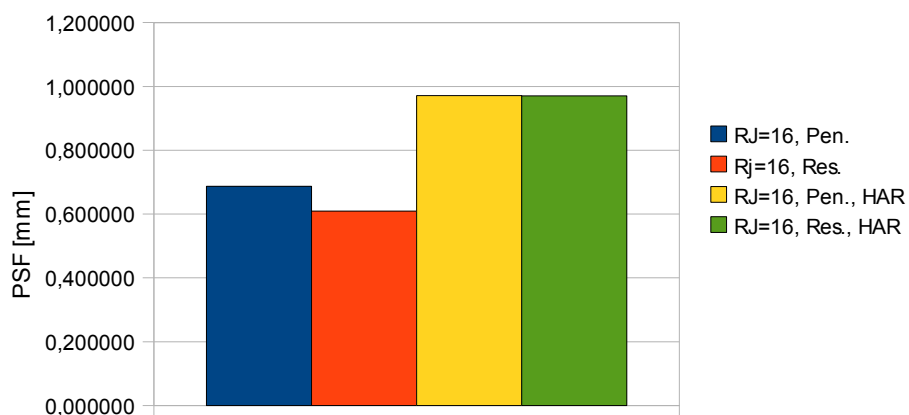
Vertikální rozlišení			
	ϕ FWHM	Směrodatná odchylka	Rozptyl
	[mm]	[mm]	[mm]
RL=16, Pen.	0,686857	0,008081	0,000065
RL=16, Res.	0,61	0,027344	0,000748
RL=16, Pen., HAR	0,971429	0,000000	0,000000
RL=16, Res., HAR	0,970286	0,008081	0,000065

Horizontální rozlišení			
	ϕ FWHM	Směrodatná odchylka	Rozptyl
	[mm]	[mm]	[mm]
RL=16, Pen.	1,885714	0,114867	0,013195
RL=16, Res.	1,586286	0,052347	0,002740
RL=16, Pen., HAR	2,147429	0,028490	0,000812
RL=16, Res., HAR	2,029714	0,028838	0,000832

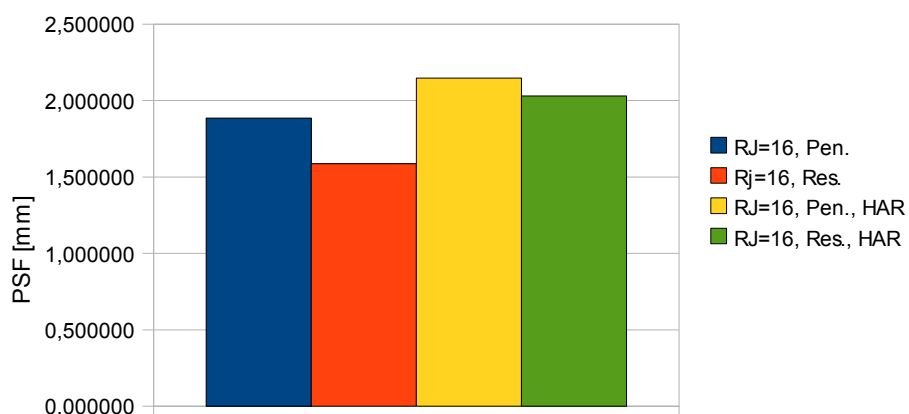
Tab. 6.2: Přehled hodnot FWHM pro různá nastavení UZ (Medison X6)

Vertikální rozlišení			
	ϕ FWHM	Směrodatná odchylka	Rozptyl
	[mm]	[mm]	[mm]
RL=16, Pen.	1,283099	0,029468	0,000868
RL=16, Res.	1,147887	0,032599	0,001063
RL=16, Pen., HAR	1,374648	0,035540	0,001263
RL=16, Res., HAR	1,176056	0,085661	0,007338

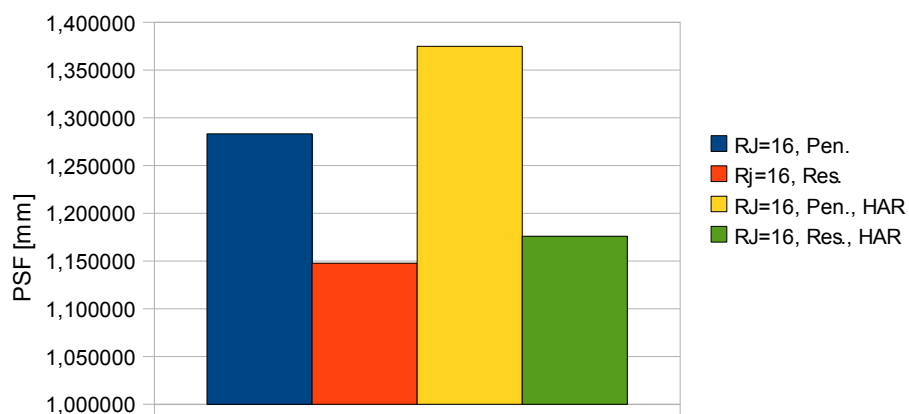
Horizontální rozlišení			
	ϕ FWHM	Směrodatná odchylka	Rozptyl
	[mm]	[mm]	[mm]
RL=16, Pen.	2,967606	0,037669	0,001419
RL=16, Res.	2,619718	0,034850	0,001215
RL=16, Pen., HAR	2,381690	0,027330	0,000747
RL=16, Res., HAR	1,911268	0,024684	0,000609



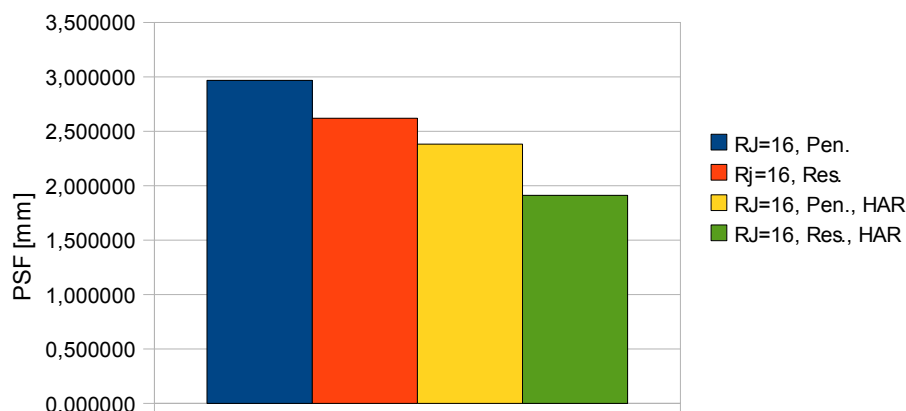
Graf. 6.1: Madison V20 - grafická prezentace šířky PSF ve vertikálním směru



Graf. 6.2: Madison V20 - grafická prezentace šířky PSF v horizontálním směru



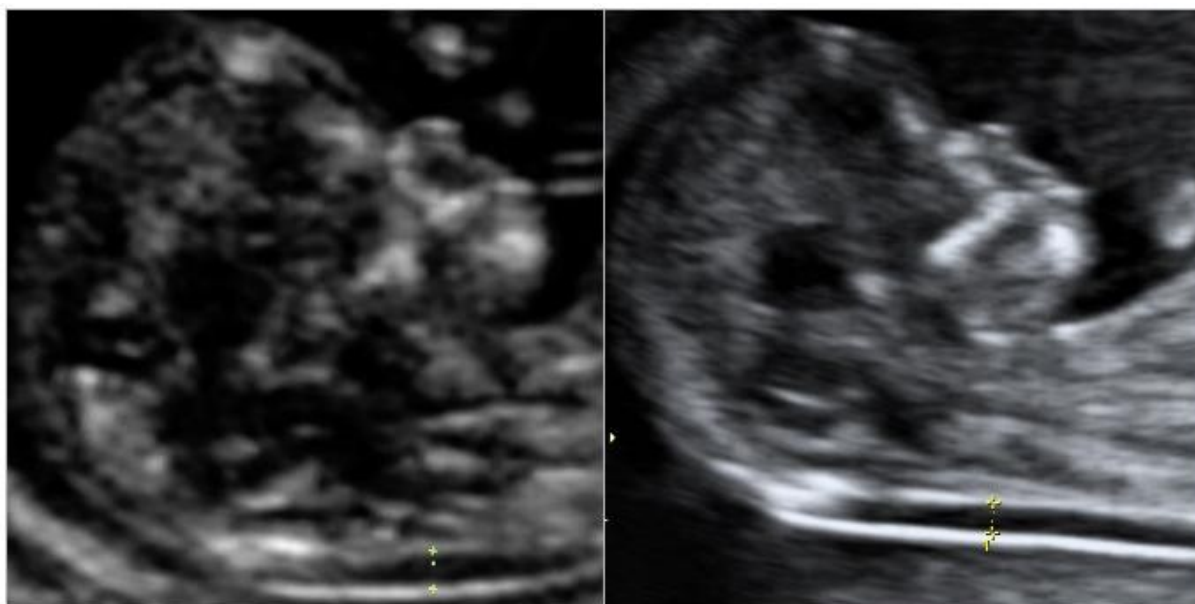
Graf. 6.3: Madison X6 - grafická prezentace šířky PSF ve vertikálním směru



Graf. 6.4: Medison X6 - grafická prezentace šířky PSF v horizontálním směru

Z výše uvedených tabulek a grafů lze vyvodit závěr, že přístroj reprezentující nejvyšší třídu (Medison V20) je k měření NT zcela způsobilý, dokáže totiž zobrazit body vzdálené od sebe jen 0,6 mm, zatímco druhý testovaný přístroj (Medison X6) lze použít pro měření NT jen okrajově a výsledky z toho přístroje nelze považovat za směrodatné, vzhledem k nejlepšimu dosaženému výsledku 1,15 mm. K dosažení lepších výsledků Medisonu V20 přispívá také pracovní rozlišení monitoru, které má tento přístroj větší (832x600 oproti 512x440 u X6).

Zaměříme-li se na rozlišení ve vertikálním směru (v tomto směru je snímána NT plodu), lze pozorovat, že nejlepších výsledků je dosaženo v režimu vysokého rozlišení (Res.) při vypnutém harmonickém módu. Obecně lze říci, že při zapnutí harmonického módu je FWHM přístroje ve vertikálním směru větší, tudíž horší. Toto zhoršení rozlišovací schopnosti není nějak dramatické, ale posuzujeme-li obraz jako celek, lze konstatovat, že při zapnutém harmonickém módu je obraz více vyhlazený a jinak ostré hranice rozhraní se rázem rozmazávají (viz Obr. 6.4). Toto nedovoluje přesné umístění kaliperů, jak je naznačeno na Obr. 5.1, a způsobuje tak chyby měření vlivem obsluhy přístroje. Bohužel v některých případech u málo echogenních pacientek je použití harmonického módu nutné.



Obr. 6.4: Porovnání psychosenzorického vjemu ostrosti obrazů při vypnutém harmonickém módu (vlevo) a při zapnutém (vpravo)

Zajímavých výsledků je dosaženo porovnáním rozlišení ve vertikální a horizontálním směru. U stejného nastavení UZ přístroje je rozlišení v horizontálním směru až o 100 % horší než ve směru vertikálním. Odtud lze opět vyvodit požadavek na měření NT – je nutné, aby plod byl zobrazen v sagitálním řezu tak, aby osa šíjového projasnění svírala s horizontální osou obrazu úhel 0 stupňů.

Naměřené výsledky jsou pouze teoretické. V reálných případech je měření NT daleko obtížnější – vyskytují se zde různé interference paprsků, nehomogenita tkáně a jiné nepříznivé faktory, kterým musí UZ přístroj čelit. U obou přístrojů tyto nepříznivé vlivy zhoršují rozlišovací schopnost. Zatímco Medison V20 má dostatečnou rezervu vzhledem k dosaženým výsledkům, u druhého přístroje každý nepříznivý artefakt rapidně snižuje jeho použitelnost pro měření NT plodu. Oba testované přístroje patří do skupiny moderních přístrojů (uvedení na trh – rok 2008). Smutnou skutečností je fakt, že většina gynekologických pracovišť v České republice je vybavena staršími přístroji, které zcela určitě nedosahují ani takových výsledků jako testovaný UZ přístroj nižší třídy (Medison X6). Výsledky získané z takovýchto pracovišť přispívají k zneřecnění dat používaných při screeningových studiích chromozomálních aberací, proto jedním z požadavků FMF je používat pro UZ screening v 1. trimestru gravidity pouze přístroje, které dosahují požadované přesnosti. Tato podmínka má rovněž vliv na udělení certifikátu způsobilosti k měření NT a jiných UZ markerů.

7. Vyhodnocovací algoritmy

Ultrazvuková diagnostika v těhotenství se soustřeďuje na zjišťování topologie a uložení plodu, měření rozměrů jednotlivých částí a dopplerovské vyšetření průtoků. U všech těchto vyšetření je velice důležité obdržet správný řez plodem, což je v některých případech velice obtížné. Při nesprávném řezu měření nemá žádnou vypovídací hodnotu a takto provedená diagnostika je bezcenná. Snahou výrobců UZ přístrojů je maximálně zjednodušit a zkrátit čas měření nejružnějších vzdáleností, obsahů a objemů, ze kterých je následně určováno stáří plodu, stav vývoje a jiné důležité parametry. UZ přístroje jsou vybaveny algoritmy umožňující např. okamžitý výpočet stáří plodu ze změřené temeno-kostrční délky a obsahu hlavičky. Přesné stanovení stáří plodu již v rané fázi těhotenství je nesmírně důležité – koncentrace vyšetřovaných látek při biochemické diagnostice je různá u plodu v 11. a ve 12. týdnu gravidity, což při chybném určení stáří plodu indikuje patologický nález.

Z rešerše UZ markerů v prvním trimestru těhotenství (viz Kap. 4.) jako nejdůležitější marker lze považovat šířku nuchální translucence. K správnému hodnocení toho markeru je nutné dodržet některé postupy a správně nastavit řez plodem, neboť i malé vychýlení UZ sondy mimo požadovaný řez představuje velkou chybu při měření šířky šíjového projasnění, ze které se následně počítá riziko chromozomálních aberací. V Kap. 5.1 jsou popsány požadavky pro správné měření NT.

Navržené algoritmy v prostředí Matlab lze rozdělit do dvou skupin. První skupina algoritmů slouží k rozpoznání správného řezu plodem, druhá skupina se soustřeďuje přímo na měření NT.

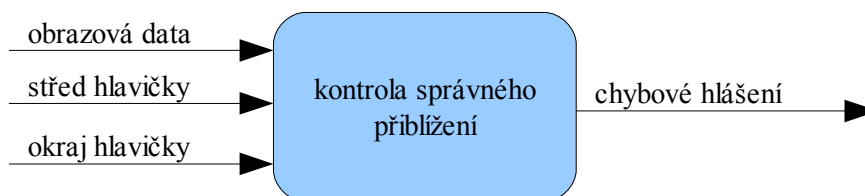
7.1. Správný řez plodem

Podle doporučení FMF by délka gestace měla být 11.–13⁺⁶. týden a temeno-kostrční délka v mezích 45–84 mm. Opět je zde patrné, jak důležitým parametrem je korektní stanovení stáří plodu. Tato problematika je v dnešní době dostatečně zvládnutá a algoritmy určující stáří plodu fungují v rámci možností spolehlivě.

7.1.1. Velikost hlavičky vs. velikost B-obrazu

Doporučení pro nastavení vhodného přiblížení zní následovně. Na snímku by měla být jen hlava a horní část hrudníku plodu. Zvětšení by mělo být co největší a vždy takové, aby každý malý pohyb měřítka vyvolal jen změnu naměřené hodnoty o 0,1 mm [9]. Chyba zavedená nedodržením toho požadavku je popsána v Kap. 6.1.1.

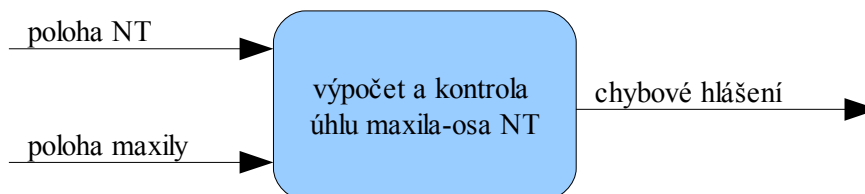
Navržený algoritmus vychází z tohoto předpokladu. Uživatel v obraze vyznačí střed hlavy a jeden okraj, tím určí poloměr hlavičky plodu, který je následně vztažen k rozměrům celého B-obrazu a podle doporučení určí, zda přiblížení je dostatečné, či nikoliv.



Obr. 7.1: Algoritmus pro stanovení poměru velikost hlavičky k velikosti B-obrazu

7.1.2. Neutrální poloha plodu

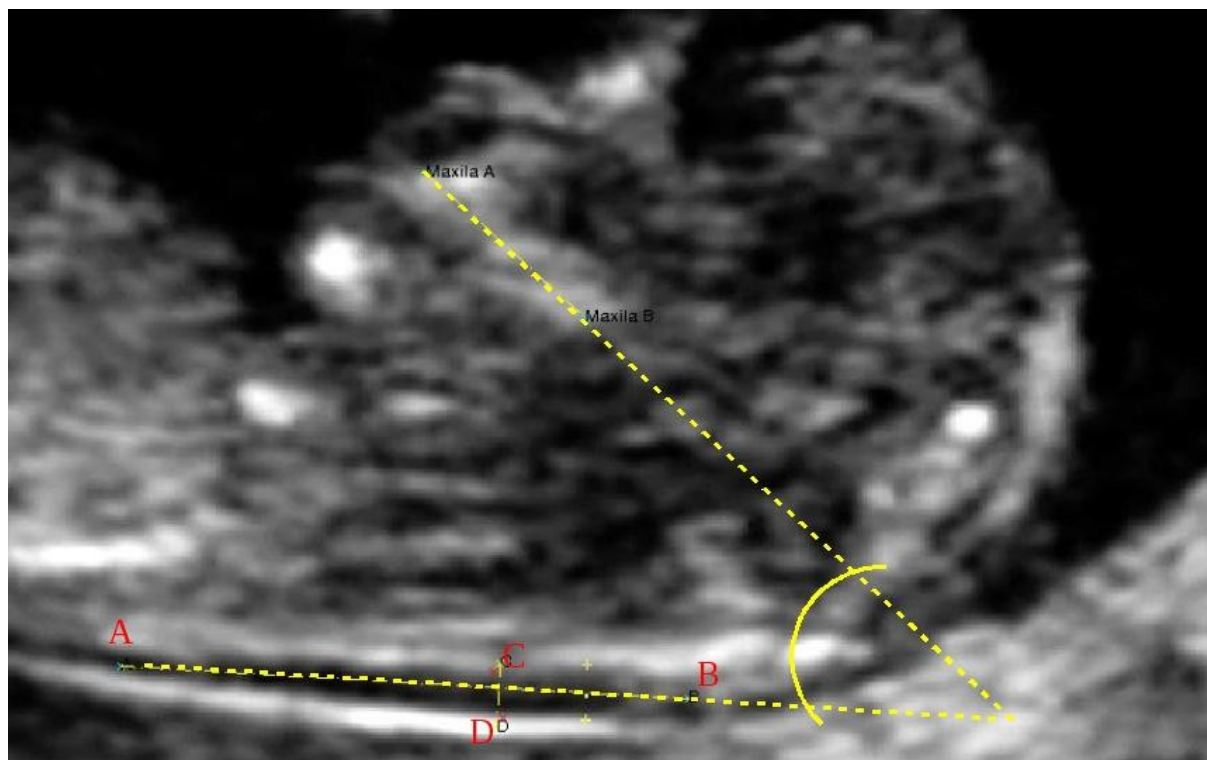
Pro měření NT je nesmírně důležité, aby se plod nacházel v neutrální poloze. Šíjové projasnění je měkký váček naplněný neechogenní tekutinou a každé zaklonění respektive předklonění ovlivňuje jeho velikost. Byl navržen algoritmus, který porovnává úhel natočení osy NT s úhlem osy maxily. Pro neutrální polohu by tento úhel neměl překračovat 55 stupňů. Uživatel určí polohu maxily (dva body) a NT plodu (čtyři body A, B – osa NT; C, D – šířka NT kolmo na osu viz Obr. 7.3); z takto získaných dat jsou vypočteny jednotlivé úhly a jejich vzájemná poloha. Při překročení stanoveného mezního úhlu je opět vypsáno chybové hlášení.



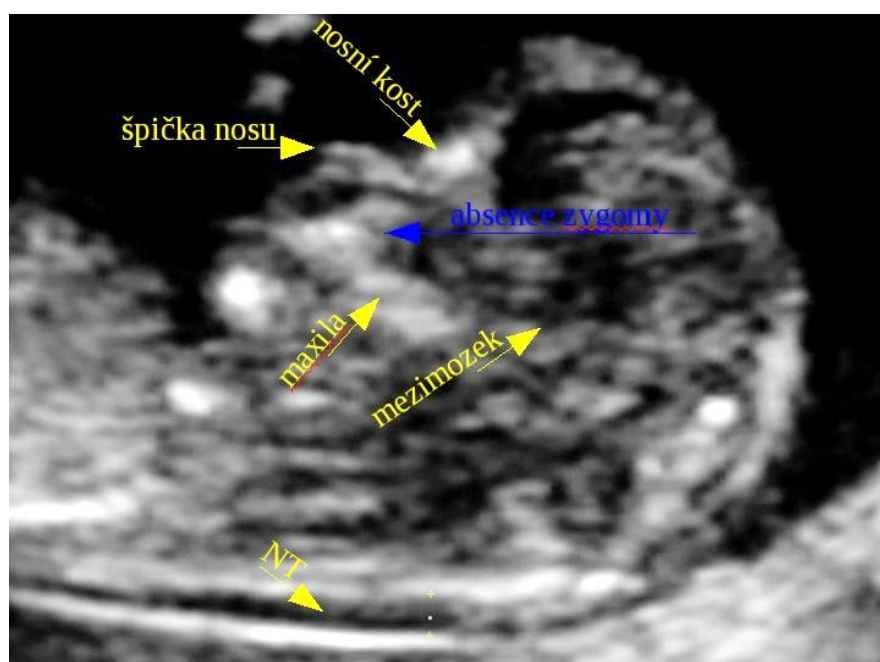
Obr. 7.2: Algoritmus pro stanovení neutrální polohy plodu

7.1.3. Získání středového sagitálního řezu plodem

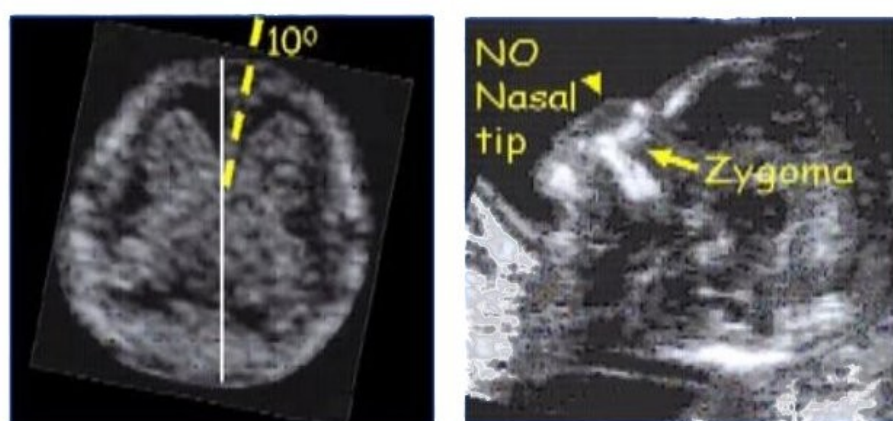
Je nutné získat obraz středového sagitálního řezu plodem. Tento řez má svoje charakteristické rysy. Poloha sondy vůči plodu musí být taková, aby byla zobrazena špička nosu, nosní kost, maxila, mezimozek a NT. Při vychýlení sondy o 10 stupňů od správného směru se ztrácí špička nosu a objeví se zygoma (Obr. 7.5), při 15stupňové odchylce je navíc indikována absence nosní kosti (Obr. 7.6), což je jeden z faktorů ovlivňující výpočet rizika chromozomálních aberací (viz Kap. 4.1.2) [24].



Obr. 7.3: Měření úhlu mezi osou NT a osou maxily



Obr. 7.4: Středový sagitální řez plodem



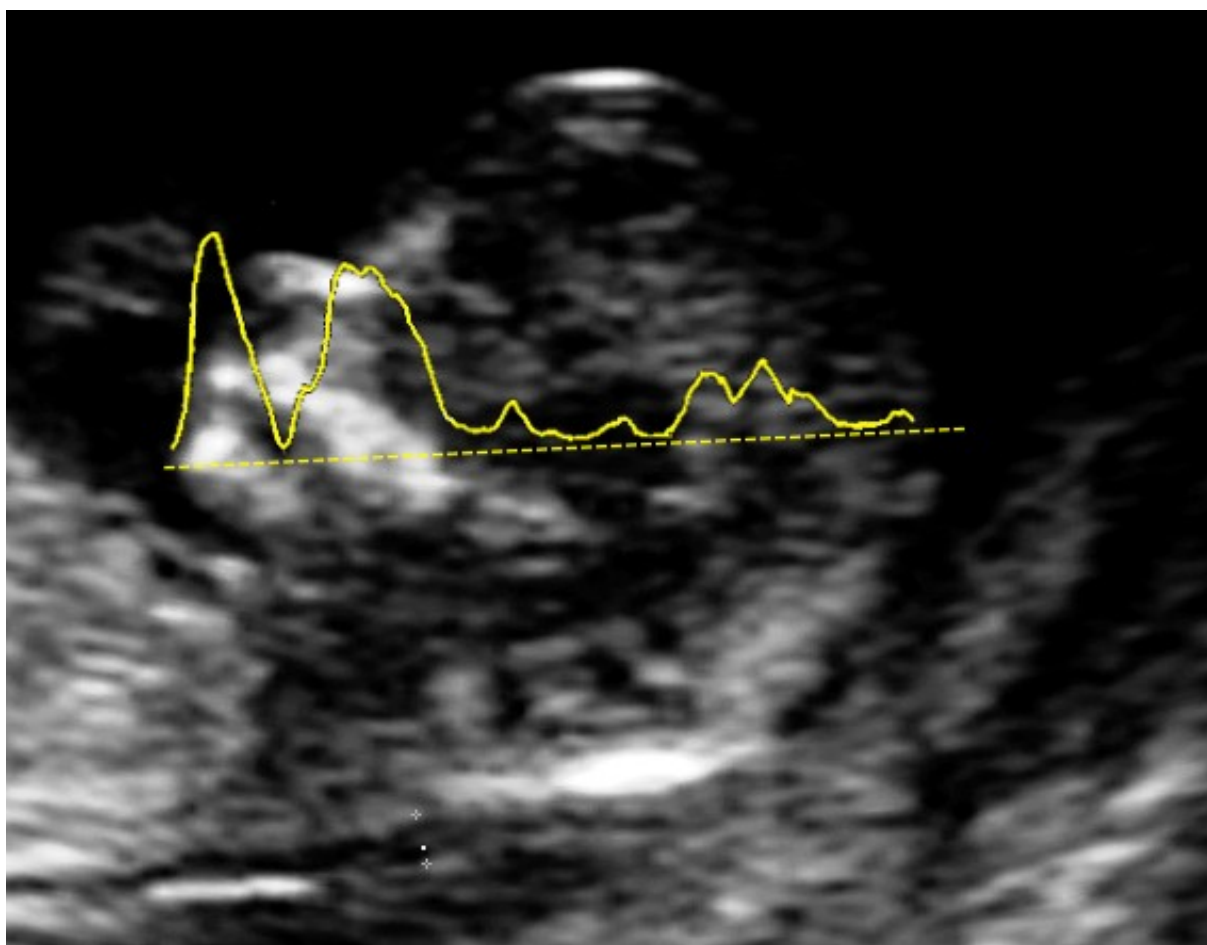
Obr. 7.5: Vychýlení sondy o 10° od správného středového sagitálního řezu plodem [24]



Obr. 7.6: Vychýlení sondy o 15° od správného středového sagitálního řezu plodem [24]

Navržený algoritmus hodnotí řez B-obrazem naznačeným na Obr. 7.7. Vybraný řez prochází bradou, maxilou a mezimozkem. Referenční profil tohoto řezu byl získán jako průměrná hodnota 30 řezů UZ obrazů se správně nasnímaným šíjovým projasněním.

Postup při detekci podobnosti řezů je znázorněn na blokovém schématu (viz Obr. 7.10). Podobnost snímaného profilu s referenčním je určována pomocí korelace. Poloha maxima od středu korelovaných profilů řezů určuje vzájemné posunutí. Na posunutý referenční a testovaný profil je opět aplikována korelace. Jsou-li řezy podobné lze sledovat v první polovině korelovaného signálu 2 maxima nacházející se v oblasti zájmu vyznačené černou a modrou čárkovanou čarou na Obr. 7.8 dole (1. maximum při totožném posunutí – interakce maxim brady a maxily testovaného a referenčního profilu, 2. maximum při interakci brady testovaného obrazu s maxilou referenčního). Chybí-li v obraze maxila první polovina korelace obsahuje pouze jeden vrchol. Pro názornost je uveden Obr. 7.8. Horní graf představuje řez testovaného obrazu (modře), referenčního neposunutého (žlutě) a referenčního posunutého (černě). Ve spodním grafu lze sledovat korelaci uvedených řezů – dvě maxima nad určitou hranicí v levé polovině oblasti zájmu indikují podobnost obrazů. Červeně je naznačena derivace, pro hledání maxim. Obr. 7.9 představuje řez testovaným obrázkem neobsahujícím maxilu a korelace se správně nasnímanými obrázky. Je patrné, že modře vyznačený průběh na horním grafu obsahuje pouze jedno maximum, které představuje bradu. Absence maxily je v korelaci indikována jako přítomnost pouze jednoho maxima v levé části oblasti zájmu nad stanovenou hranicí.

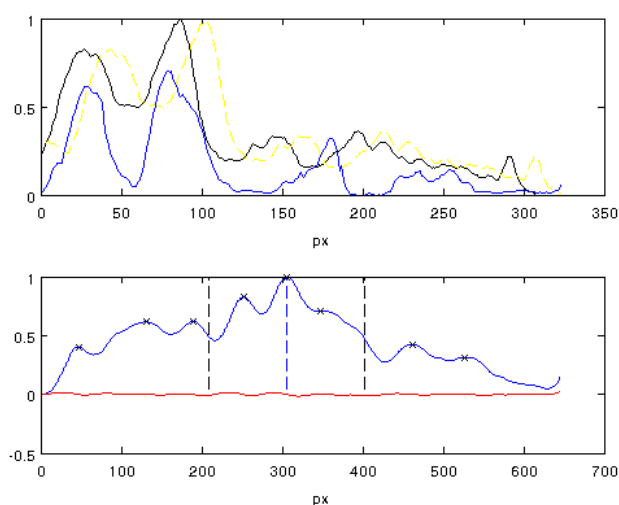


Obr. 7.7: Řez B-obrazem procházející bradou, maxilou a mezimozkem

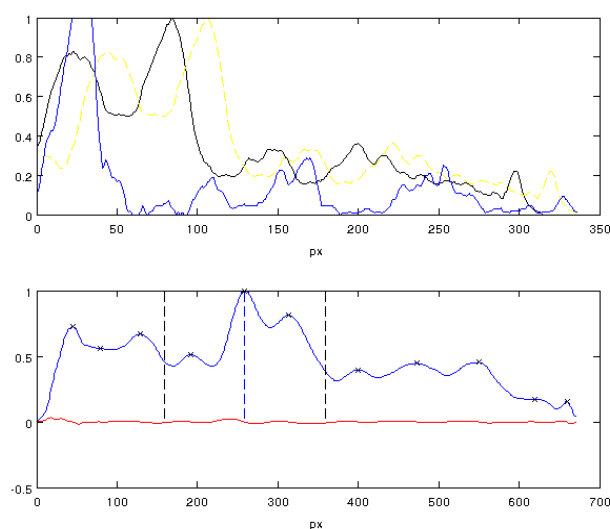
7.2. Správné umístění kaliperů

Umístění měřítka na čáry vymezující tloušťku NT je relativně složitý úkol. Lidské oko je limitováno rozlišením několika odstínů šedi, dokonce určení maxima hrany je problematické. NT se měří mezi vymezujícími hranami, jak je popsáno v doporučeních FMF – příčka měřítka by měla být jen obtížně viditelná, protože splývá s bílou čarou okraje hrany a ne s nuchální tekutinou [9]. Pro správné nasnímání šířky je podstatné umístění kaliperů kolmo na osu NT. Tuto korekci zatím žádný UZ přístroj neumožňuje.

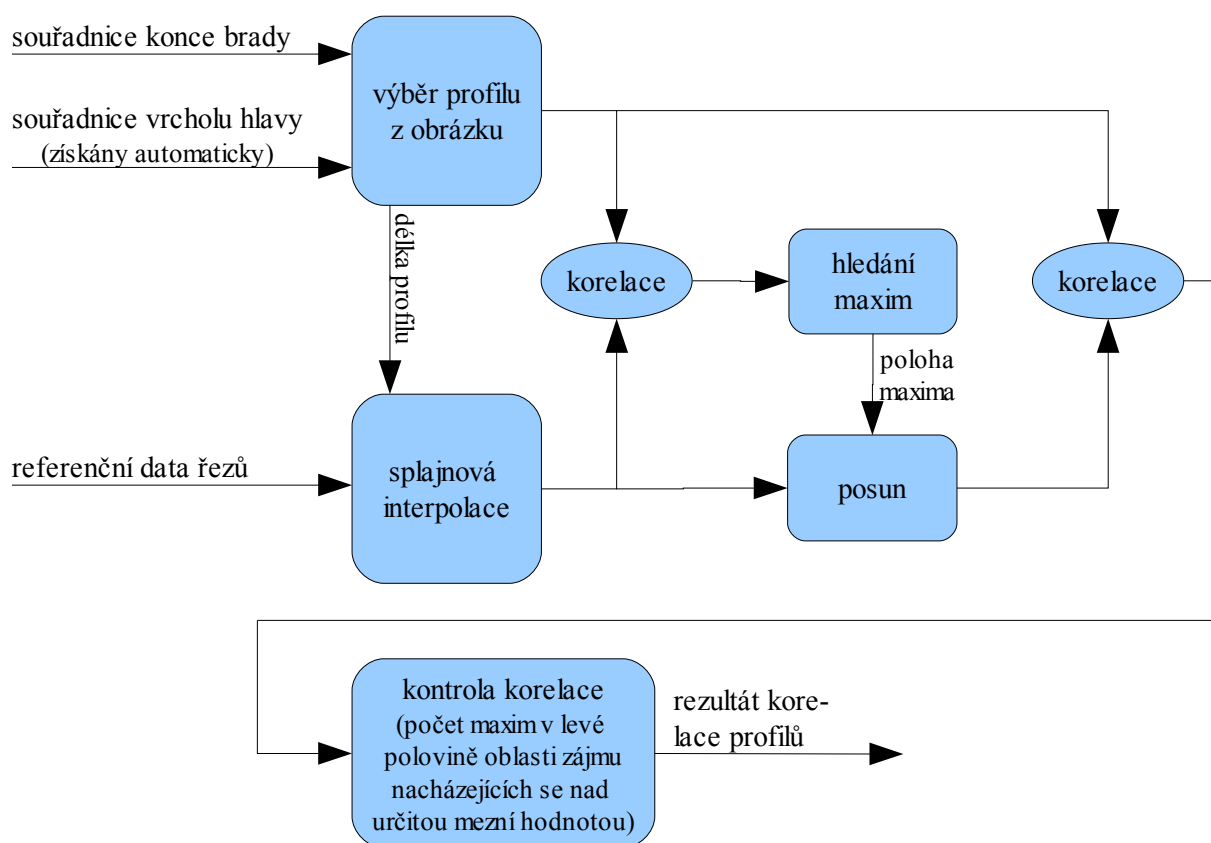
Byly navrženy dva algoritmy týkající se této problematiky. Jeden slouží k testování chybného umístění kaliperů a druhý dovoluje měření NT ze známých čtyř souřadnic (body A, B, C a D – viz Obr. 7.12). Oba algoritmy jsou rovněž aplikovány při automatickém měření NT.



Obr. 7.8: Profil testovaného a referenčního obrázku (nahore) a jejich vzájemná korelace (dole) – podobné obrazy horní graf: modře testovaný profil, žlutě – referenční profil, černě – posunutý referenční profil



Obr. 7.9: Profil testovaného a referenčního obrázku (nahore) a jejich vzájemná korelace (dole) – v testovaném obraze není zobrazeno patro horní graf: modře testovaný profil, žlutě – referenční profil, černě – posunutý referenční profil



Obr. 7.10: Algoritmus pro detekci podobnosti řezů v obraze

7.2.1. Kontrola umístění kaliperů

Skript testující správnost umístění měřítka popisuje blokové schéma zobrazené na Obr. 7.11. Uživatel vybere souřadnice středů obou kaliperů (křížků). Následně je zobrazen interpolovaný profil řezu těmito body, jsou vyznačena maxima a místa skutečného umístění kaliperů. Dále je provedena zpětná projekce maxim z řezu do 2D obrazu a spočtena absolutní chyba měření. Výstup popsání algoritmu je znázorněn na Obr. 7.13.

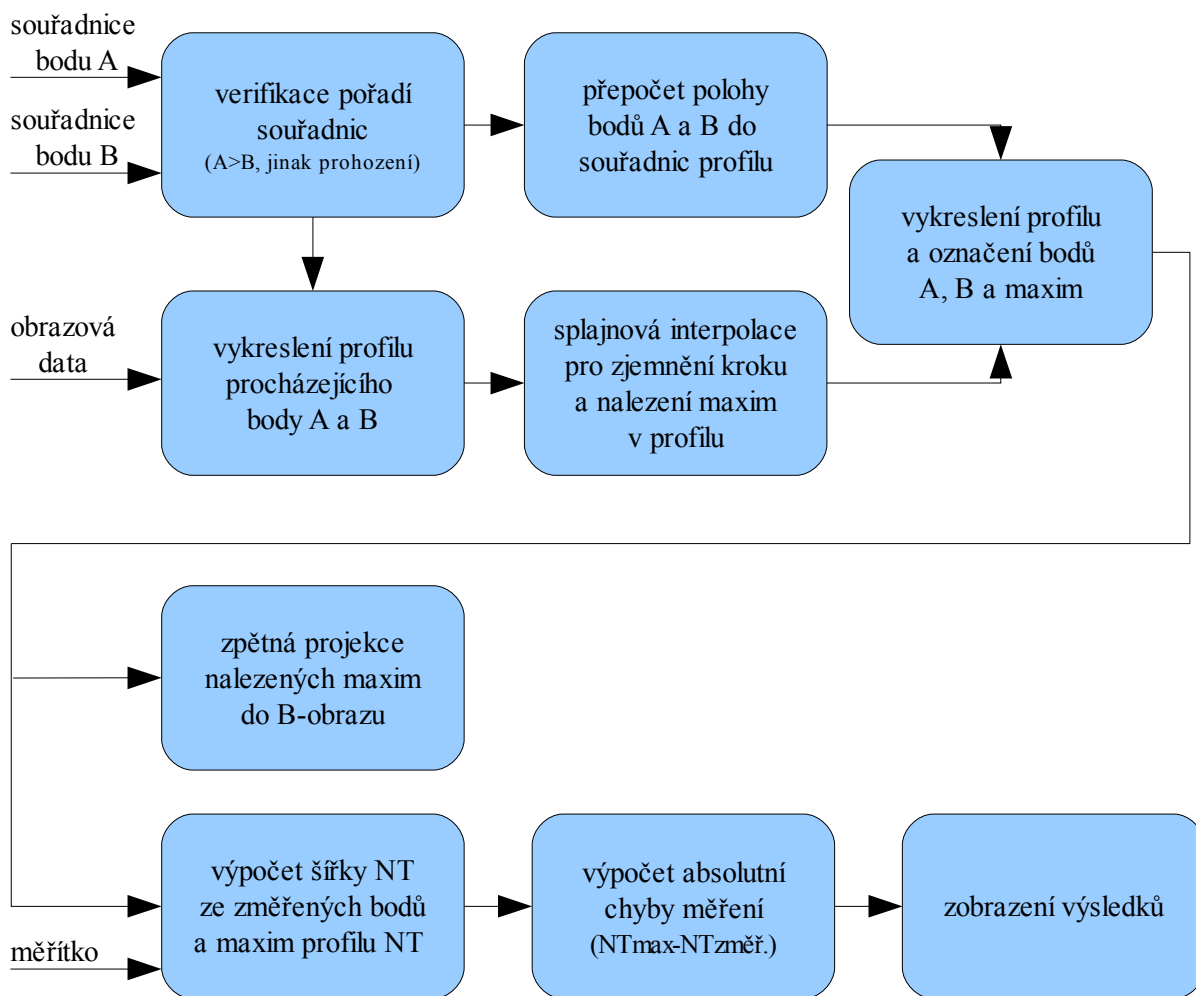
Důležitá poznámka: umístění kaliperů do středu hran je jediný způsob, jak se vyhnout nejasnostem zavedeným v doporučeních FMF, kde se požaduje umístit kalipery na okraji hran vymezujících NT (viz Obr. 5.1). Z Obr. 7.13 je zřejmé, že tento „okraj“ neexistuje a jakékoliv umístění kaliperů mimo maximum (střed) je ovlivněno nastavením UZ přístroje, psychosenzorickým vjemem lékaře, kvalitou osvětlení, akomodací oka a jinými faktory, které nelze jednoznačně klasifikovat. Rovněž určení maxima bez pomocného programu je velice obtížné a značně závisí na dynamice obrazu, respektive profilu NT. Jedním z cílů algoritmizace měření je nezávislost výsledku algoritmu na dynamice. Umístění kaliperů do středu hran navíc umožňuje použití harmonického UZ módu, což dovoluje vyšetřit „akusticky nepřívětivé“ pacientky. Při zapnutí harmonického módu se poloha středu nemění, mění se pouze „psychosenzorická šířka“ linek a při manuálním zadávání kaliperů vnáší do měření značné nepřesnosti, proto FMF ve svých doporučeních použití harmonického módu zakazuje.

7.2.2. Algoritmus pro zpřesnění měření NT

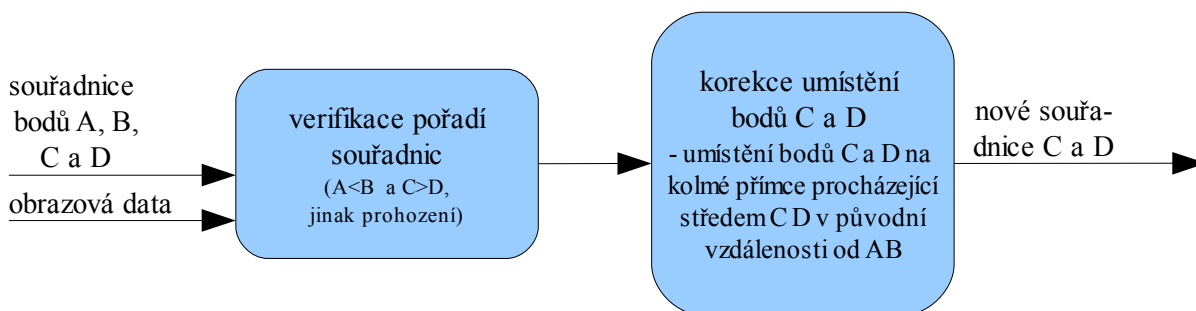
Algoritmus pro přesnější měření NT respektuje fakt, že určování šířky je nutno provádět kolmo na osu měřeného objektu. Uživatel je vyzván pro vybrání 4 bodů. Body A, B popisují osu NT, zatímco body C a D znázorňují umístění kaliperů na hranách vymezujících šířkové projasnění. Následně

je pomocí známých vztahů analytické geometrie pro výpočet kolmých vektorů a vzdálenosti provedena korekce bodů C a D tak, aby nově získané body ležely v původní vzdálenosti na přímce kolmé k ose NT procházející středem mezi původními body C a D. Blokové schéma je znázorněno na Obr. 7.12. Pro názornost je uveden Obr. 7.14 vystihující polohu bodů A, B, C a D.

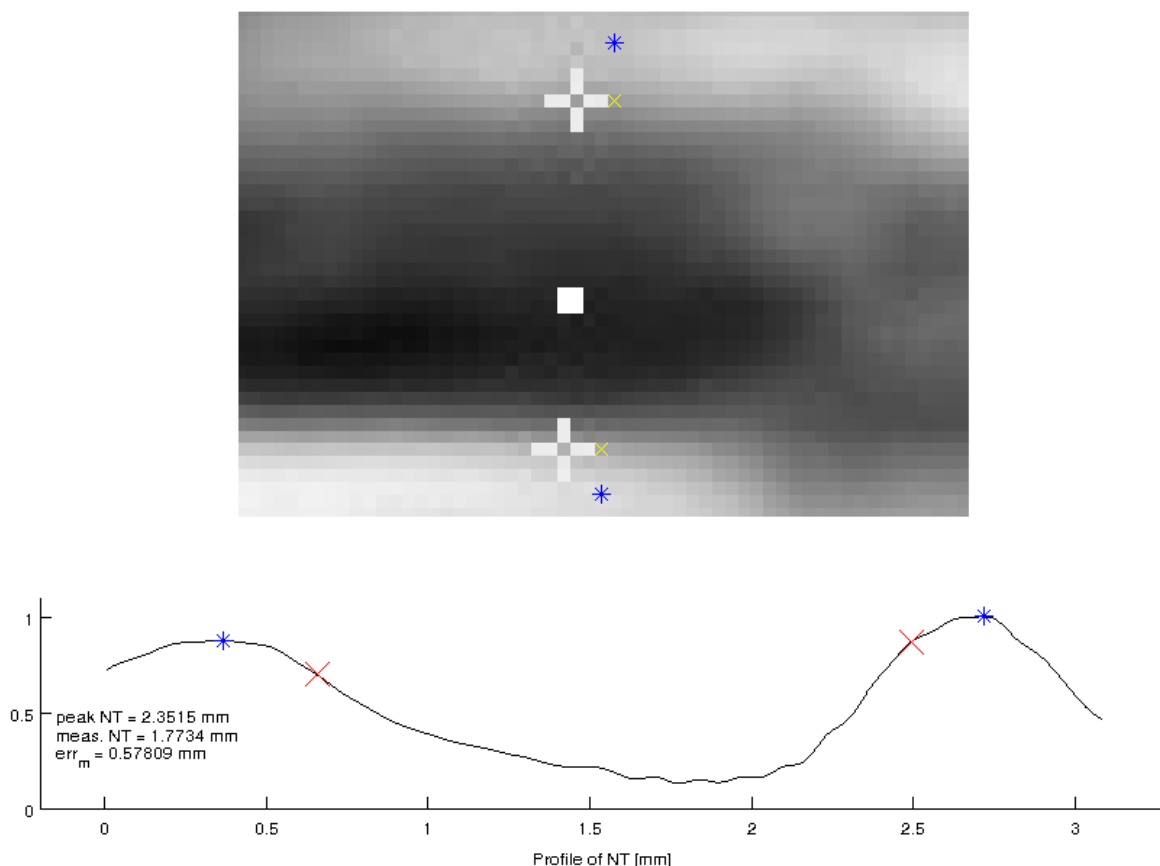
Kombinací obou algoritmů popsaných v kap. 7.2.1. a 7.2.2. lze docílit přesnějšího měření šířkového projasnění. Nejdřív je vybraná správná poloha kaliperů (kolmo na osu NT) a následně proběhne korekce umístění přesně do středu hrany vymezené NT.



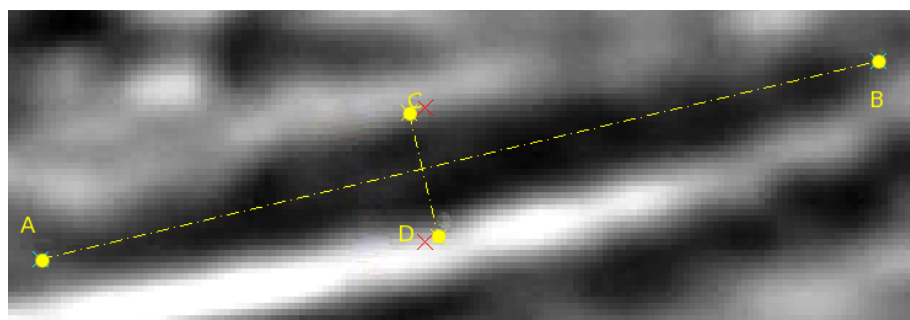
Obr. 7.11: Algoritmus testující správnost umístění kaliperů - blokové schéma



Obr. 7.12: Algoritmus korekce umístění kaliperů kolmo na osu NT



Obr. 7.13: Výstup algoritmu testujícího polohu kaliperů v závislosti na řezu NT (modře – maximum; žlutě (horní obrázek) a červeně (dolní obrázek) umístění kaliperů)



Obr. 7.14: Korekce měření v kolmém směru na osu NT (body C,D – červeně původní umístění kaliperů; žlutě po korekci)

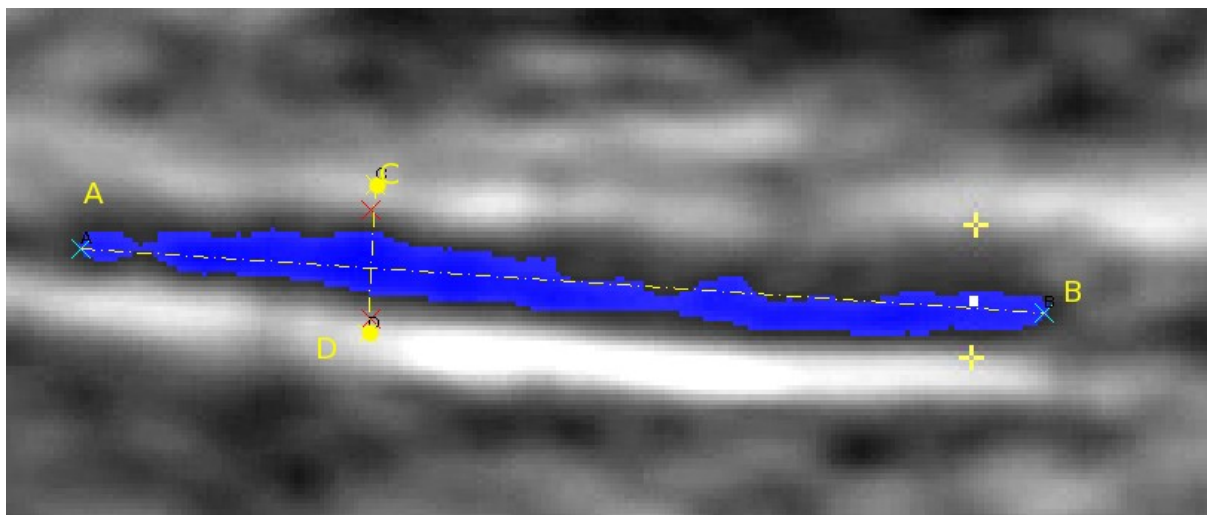
7.3. Automatizované měření nuchální translucence

S neustále přibývajícím počtem vyšetřovaných markerů indikujících nejružnější abnormality se prodlužuje doba snímání budoucí rodičky, což působí nepříznivě na plod – zvýšení teploty způsobené UZ energií. Rovněž z ekonomického hlediska je rychlejší vyšetření efektivnější. Pro zkrácení doby potřebné k pečlivé diagnostice všech markerů jsou vyvíjeny algoritmy dovolující automatizované měření. Zpracování a segmentaci obrazu je v dnešní době věnována velká pozornost. Jsou vyvíjeny algoritmy pro rozpoznávání různých struktur, což vzhledem k malému poměru signál šum

v UZ snímcích je věcí obtížnou a v praxi se zatím používají jen ojediněle.

K dnešnímu datu není na trhu UZ přístroj dovolující měřit automaticky, či semiautomaticky šířku šíjového projasnění. Navržený algoritmus toto měření dovoluje. Uživatel určí pouze jeden bod uvnitř nuchálního edému a zbytek výpočtů je proveden automaticky. Algoritmus pracuje na principu porovnání hodnoty pixelů s předdefinovanou tolerancí v jednotlivých barevných složkách RGB, následném spojování oblastí a vytvoření masky obsahující pouze oblast, ve které se nachází výchozí bod. Použitím algoritmu z Kap. 7.2 se automatizované měření NT stává robustním a do jisté míry nezávislým na nastavené toleranci. Tolerance je nastavena na hodnotu představující těžiště histogramu.

Pro ozřejmění principu je na Obr. 7.16 znázorněno podrobné blokové schéma. Po vytvoření binární masky oblasti nuchální translucence, jsou v ní detekovány souřadnice bodů, potřebné pro označení a výpočtu NT (A, B, C a D). V další fázi je provedena korekce kolmosti bodů C a D k ose šíjového projasnění – k úsečce AB. Pro správné stanovení šířky je následně zobrazen profil obrázku procházející body C a D. Zde jsou nalezena maxima odpovídající středům hranic NT. Ze známé polohy maxim a měřítka je vypočtena šířka nuchální translucence. Pro názornost je provedena ještě zpětná rekonstrukce polohy maxim z profilu do B-obrazu. Obr. 7.15 představuje výsledek automatického nastavení kaliperů.



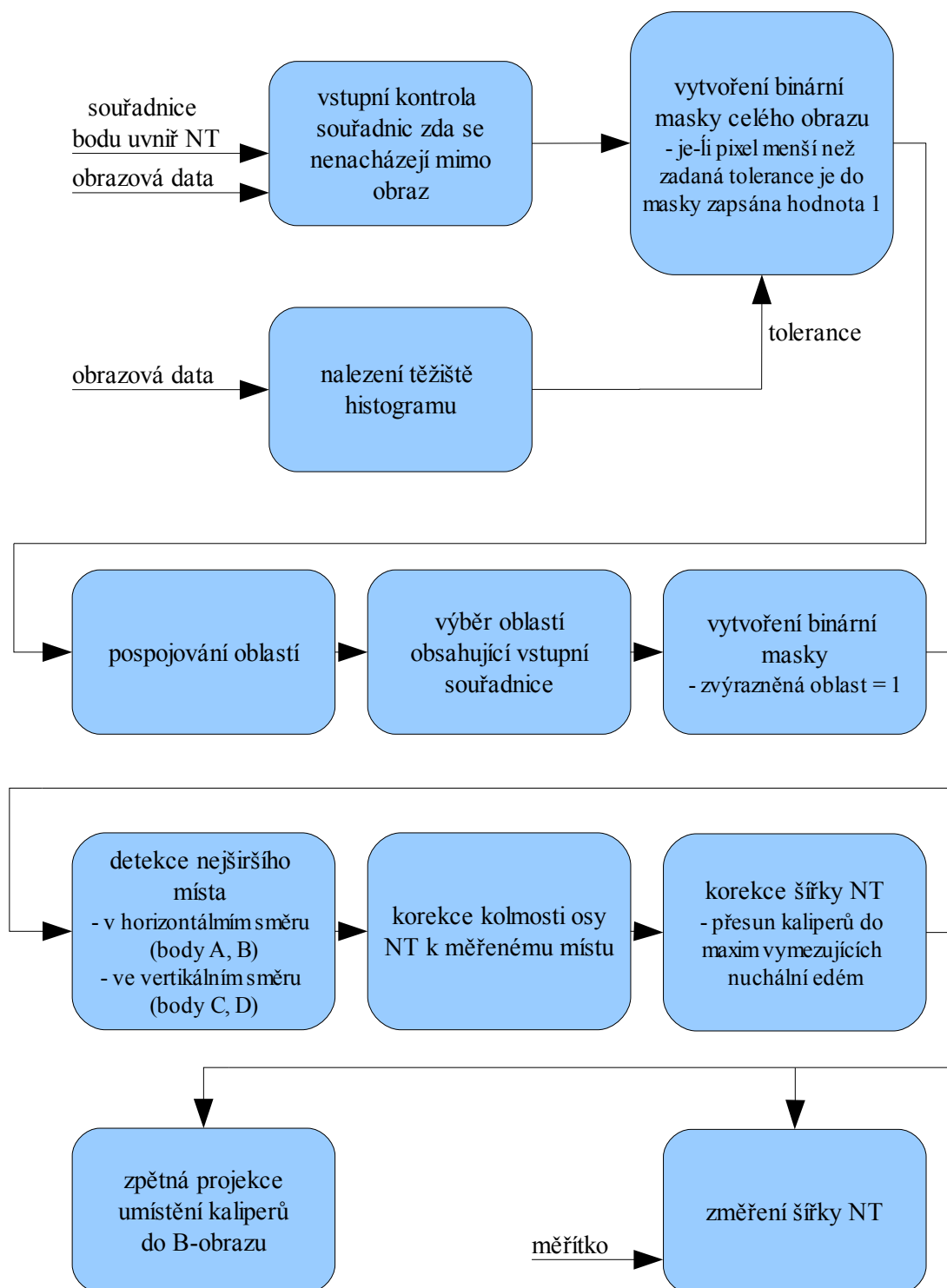
Obr. 7.15: Výsledek automatického měření NT – modře je naznačena binární maska

7.4. Integrovaná programová aplikace

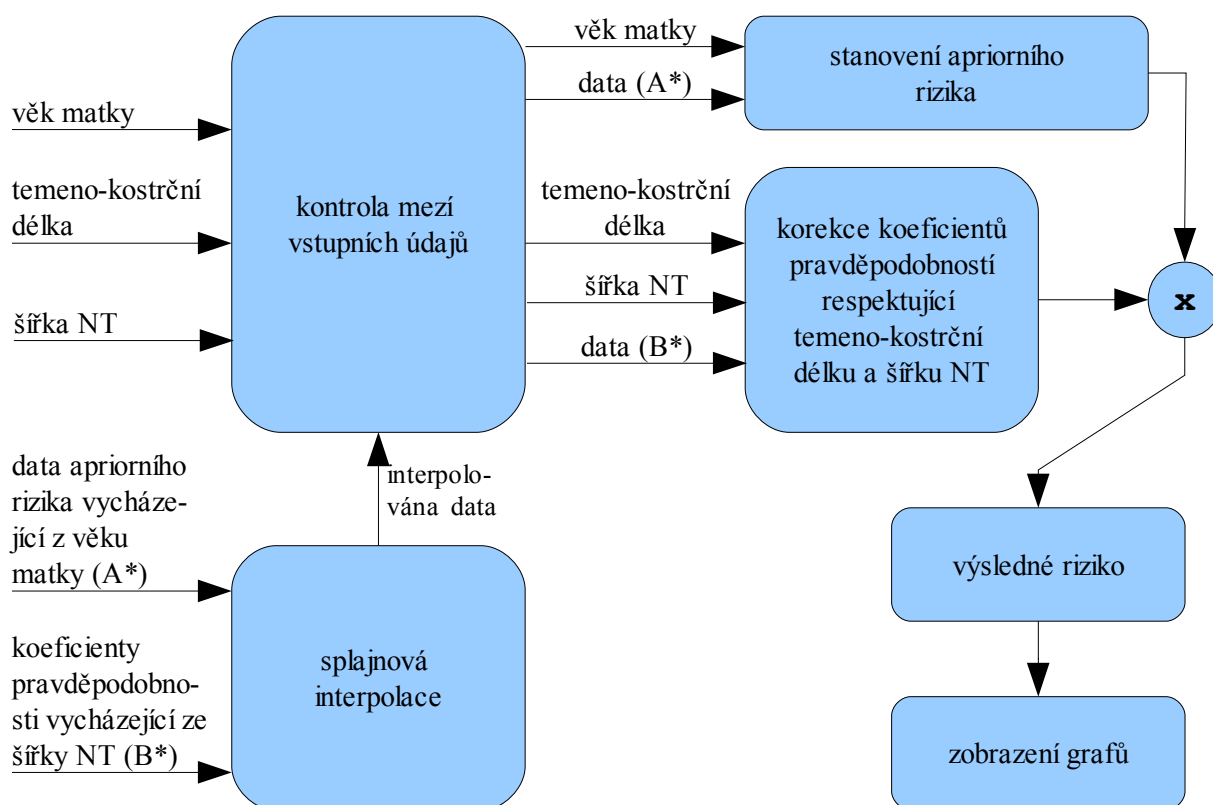
Program navržený v grafickém prostředí Matlabu dovoluje snadnou aplikaci algoritmů popsaných v Kap. 7.1 – 7.3. Obsahuje rovněž algoritmus pro výpočet rizika Downova syndromu z naměřených hodnot NT, temeno-kostrční délky a věku matky. Výpočet probíhá podle doporučení FMF. Přesný postup výpočtu je naznačen na Obr. 7.17. Individuální riziko se stanovuje vynásobením apriorního rizika závislého na věku matky koeficientem pravděpodobnosti, který závisí na hodnotě odchylky měření NT plodu od předpokládaného normálního mediánu pro stejnou temeno-kostrční délku (viz Kap. 5.2). Na Obr. 7.18 je zobrazen průběh rizika Downova syndromu v závislosti na věku matky a šířce naměřené NT.

Program dovoluje uživateli snadné načtení obrazových dat ve formátu JPG a BMP. Je zde zakomponována automatická úprava kontrastu, možnost vertikálního i horizontálního zrcadlení a automatický výřez oblasti B-obrazu podle typu UZ přístroje nebo dle manuálního výběru. Okno pro načtení obrázku je znázorněno na Obr. 7.19.

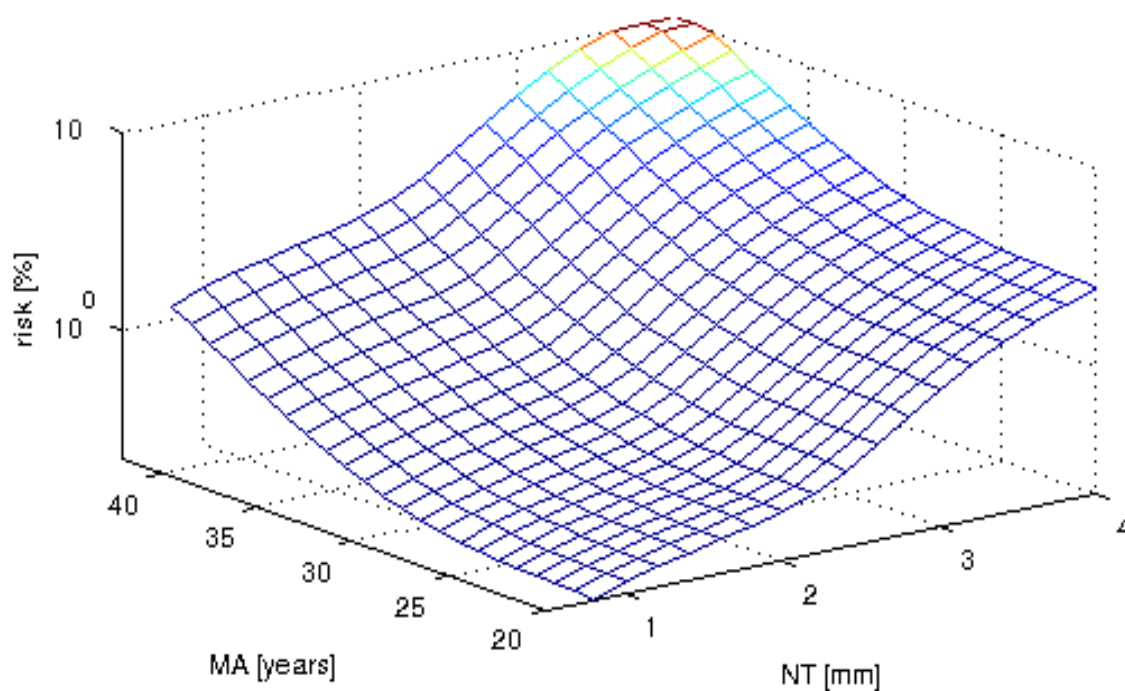
Obr. 7.20 představuje grafický interface navržené aplikace. V horní části okna se nalézají ovládací prvky pro rozměrování obrazu, zatímco ve spodní části jsou umístěny elementy pro výpočet rizika Downova syndromu pomocí algoritmu popsaneho výše (viz Obr. 7.17).



Obr. 7.16: Blokové schéma algoritmu pro automatizované měření NT



Obr. 7.17: Ilustrační výpočet rizika Downova syndromu z věku matky, temeno-kostrční délky a šířky NT pro 11.-13⁺. týden gravidity vycházející ze studií FMF



Obr. 7.18: Ilustrační průběh rizika Downova syndromu v závislosti na věku matky a šířce NT (podle FMF)

Pro měření v metrických jednotkách je potřeba po načtení obrazu nastavit poměr zvětšení pomocí tlačítka „SET SCALE“. Po zmáčknutí se objeví zvětšená část obrazu obsahující měřítko a uživatel je vyzván k označení dvou bodů a zadání rozměru. Z takto získaných údajů je vypočteno kolik milimetrů představuje jeden obrazový bod.

Po zmáčknutí tlačítka „AUTOSSET NT“ je aplikován algoritmus popsáný v Kap. 7.3. jehož výsledkem je vyznačení šířového projasnění, změření šířky NT a zobrazení profilu řezu. Pro manuální zadání nuchální translucence slouží tlačítko „SET NT“, pro označení maxily tlačítko „SET MAXILA“ a pro naznačení hlavičky plodu tlačítko „SET HEAD“ (posuvníkem lze jemně korigovat poloměr). Po vyznačení hlavičky je aplikován algoritmus testující správné přiblížení obrazu popsáný v Kap. 7.1.1.

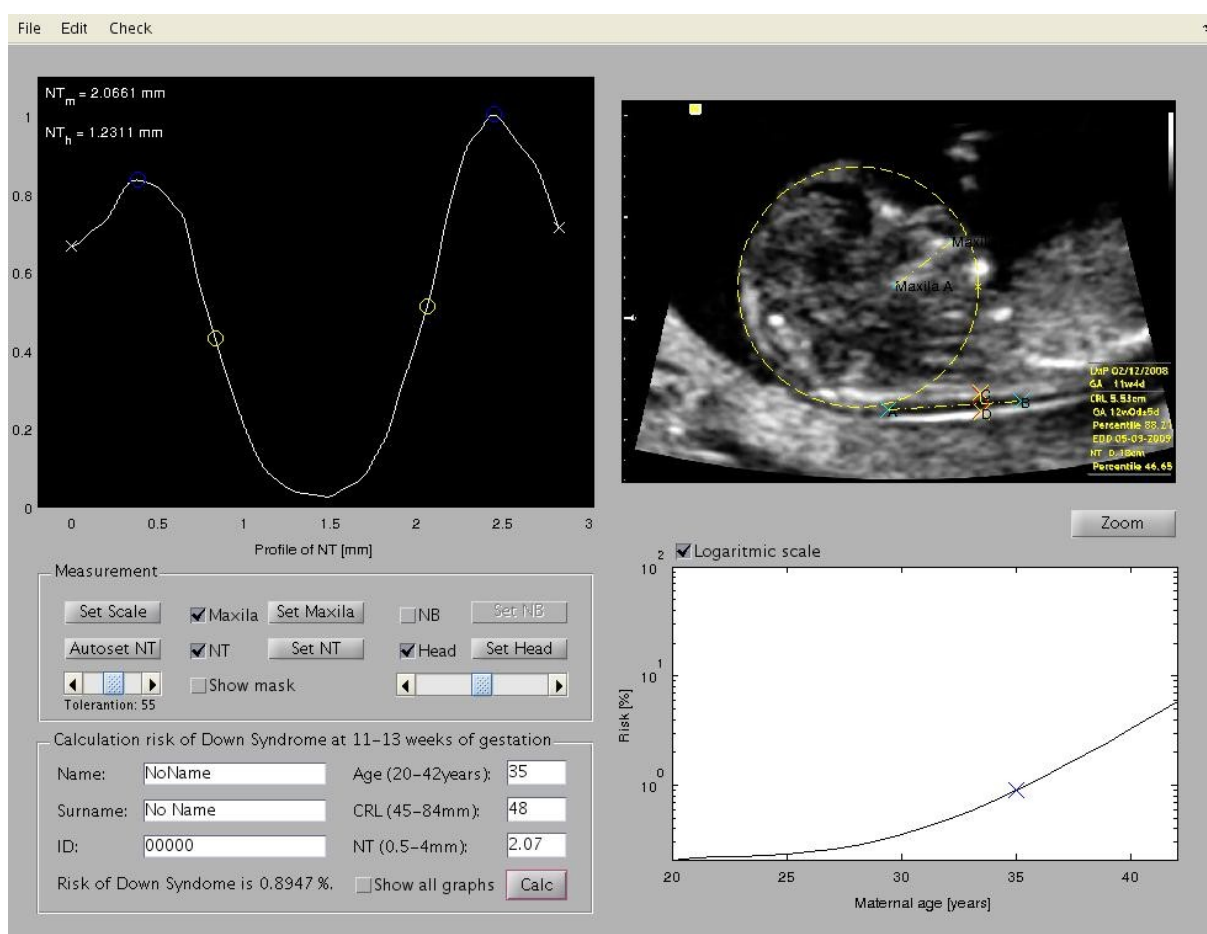
Další částí programové aplikace je kontrola správného řezu. Z nabídky „CHECK“ lze vybrat testování obrazu pomocí algoritmu z Kap. 7.1.3. – korelace řezů referenčního s řezem v testovaném obraze. Následující možnosti jsou kontrola flexe plodu (Kap. 7.1.2) a zjištění umístění kaliperů pro měření NT v obraze (Kap. 7.2.1).

Aplikace má modulární charakter. Je jednoduše rozšiřitelná pro další markery, např. ke korekci rizika zohledňující absenci nosní kosti plodu stačí zadat odpovídající data vycházející ze studií FMF. Tato data jsou ale chráněná autorským právem, tudíž jejich použití v této aplikaci by nebylo v souladu ze zákonem.

Zpřístupněním patřičných tlačítek jsou ošetřeny situace, které mohou nastat při nekorektním použití. Aplikace například nedovoluje měření NT, aniž by bylo správně nastaveno měřítko, nebo zadání parametrů pro výpočet rizika Downova syndromu mimo stanovené meze.



Obr. 7.19: Okno pro načtení obrázku



Obr. 7.20: Programová aplikace integrující algoritmy popsané v Kap. 7.1 – 7.3.

8. Algoritmy pro praktická měření

Další vývoj algoritmů pro přesnější a rychlejší měření šířky NT vychází z filozofie algoritmů popsaných v kap. 7.2.1. a 7.2.2. Byl navržen postup, který je aplikován pro automatický i semiautomatický algoritmus. Pro upřesnění, automatický algoritmus vyžaduje zadání pouze jednoho bodu uvnitř oblasti nuchální translucence, zatímco semiautomatický algoritmus vychází z manuálně zadaných bodů A a B – bodů vymezujících dlouhou osu NT. Přednosti a úskalí obou uvedených postupů budou popsány v dalším textu.

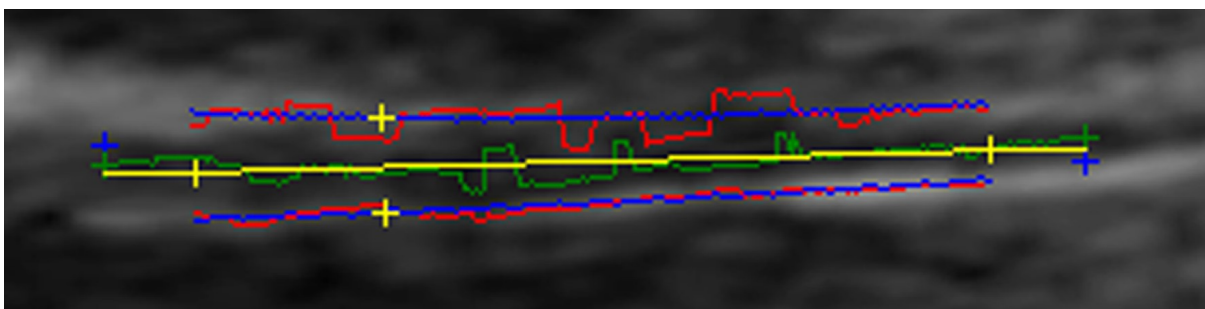
8.1. Semiautomatický algoritmus

Tato část metodiky je společná pro oba algoritmy. Ze známé polohy bodů A a B je vypočtená jejich korekce. Pro jednoduchost bude pouze měněna poloha původních bodů a nebudou vytvářeny nové. Nejdříve jsou body (A, B) přesunuty do lokálních minim profilů kolmých k dosavadní ose AB (zelené křížky na Obr. 8.1). Následně je vypočten průběh minim všech profilů mezi body AB (zelená čára na Obr. 8.1). Tento průběh je v dalším kroku interpolován přímkou, dle které je provedena následná korekce bodů A a B. Jako nejvhodnější interpolační metoda byla zvolena metoda nejmenších čtverců. Tímto způsobem je docíleno, že poloha bodů A a B vymezujících dlouhou osu NT nejlépe popisuje (interpoluje) osu nuchálního projasnění. Zároveň je docílena nezávislost konečného výsledku (šířky NT) na původním umístění bodů A a B. Tento fakt potvrzuje test algoritmu uvedený v Kap. 9.1.

Dále proběhne proskenování oblasti mezi body A a B (po korekci) tak, že v každém bodě úsečky AB je vykreslen profil v kolmém směru na tuto úsečku. Jsou nalezena maxima nacházející se nejbliž středu profilu (úsečky AB) větší než $1/3$ lokálního maxima. Uvažováním pouze maxim větších než $1/3$ lokálního maxima je docíleno potlačení šumových skoků, které se objevují uvnitř nuchální translucence. Tímto způsobem je získán průběh poloh maxim, respektive středů hran – červené čáry na Obr. 8.1. Ultrazvukové snímky jsou zatíženy velkým šumem a množstvím defektů způsobených variabilitou akustických impedancí a vznikem tzv. akustických stínů (černých oblastí), což způsobuje nekonzistentnost hran vymezujících oblast NT. V těchto defektních místech výše uvedený postup hledání hran NT může identifikovat maximum (střed hrany) v jiném místě, než se ve skutečnosti nachází. Tento nepříznivý jev je potlačen interpolací nalezených maxim polynomem druhého stupně. Opět je zde použita interpolace pomocí metody nejmenších čtverců. Interpolované hrany jsou zobrazeny na Obr. 8.1 modře. O kvalitě interpolace vypovídá výstupní hodnota „kvalita interpolace“, která popisuje průměrnou odchylku mezi interpolovaným a původně nalezeným maximem. Vysoká hodnota indikuje nekvalitní nastavení obrazu nebo špatné umístění kaliperů.

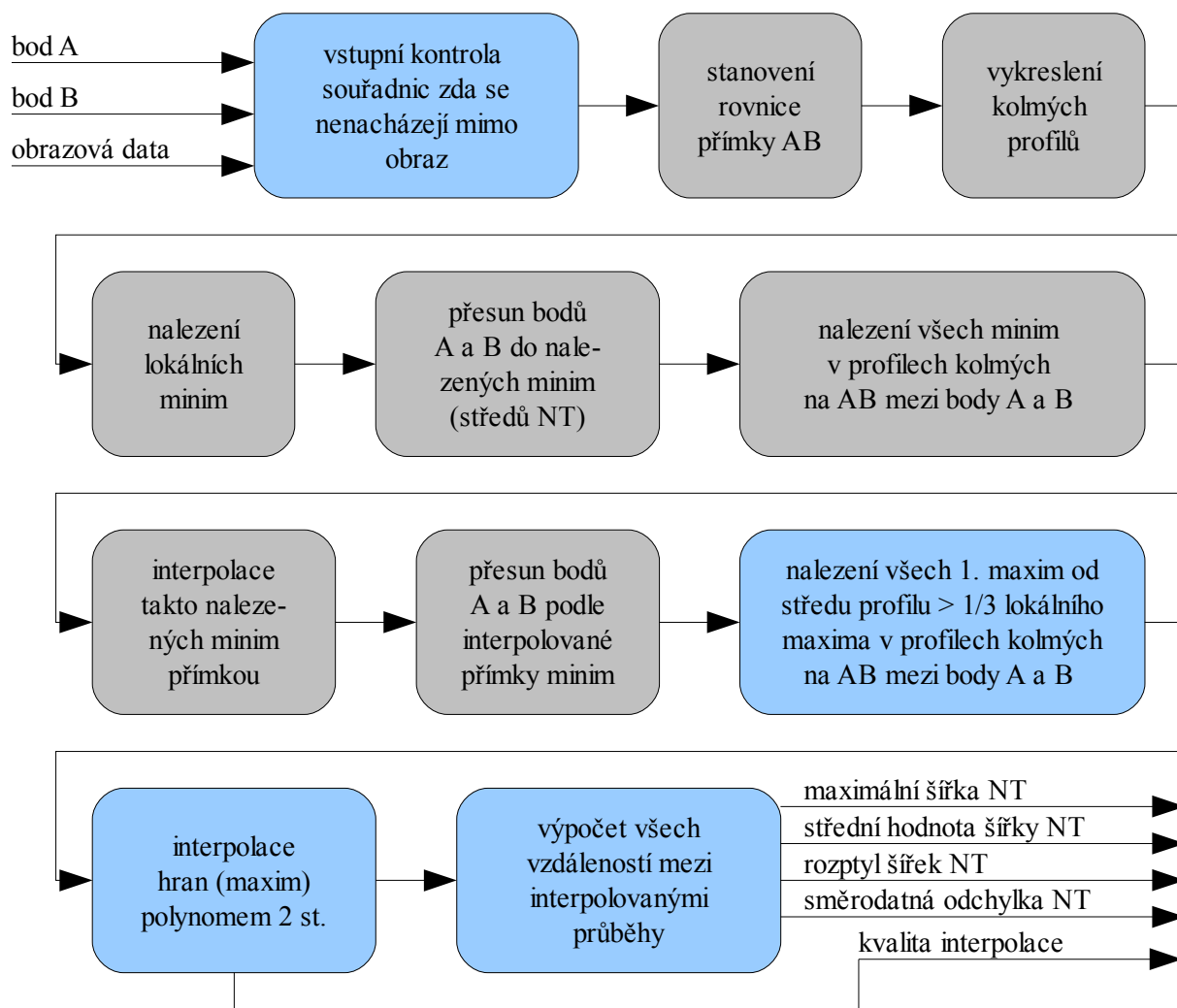
V doporučeních Nadace fetální medicíny (FMF) pro měření šířky šíjového projasnění je požadavek na měření této hodnoty v nejširším místě NT. Vzhledem na přítomnost šumu a akustických defektů v obraze je korektní určení nejširšího místa velice obtížné a jak ukáže test v kapitole 9, maximální šířka je více variabilní a více závisí na umístění bodů A a B než střední hodnota vycházející z celé oblasti NT. Z tohoto důvodu kromě vyhodnocování maximální vzdálenosti interpolovaných průběhů hran algoritmus vypočítá rovněž střední hodnotu, rozptyl a směrodatnou odchylku, což umožňuje klasifikovat přesnost výsledku. Požadavek na udávání výsledků společně se směrodatnou odchylkou, potažmo s nejistotou měření vychází z nutnosti komparace výsledků biochemického vyšetření, která jsou uváděna s jistou tolerancí (nejistotou) s výsledky měření radiologa, které jsou považovány v dalších výpočtech pro stanovení rizika např. DS jako absolutně přesné. Převodní tabulky FMF pro stanovení rizika VVV plodu vycházejí ze screeningových studií a uvažují o měření maximální šířky NT. Tyto tabulky lze jednoduchým způsobem upravit pro střední hodnotu NT a zároveň specifikovat přesněji hraniční hodnoty NT plodů určených k amniocentéze, či jiným vyšetřením, které představují další rizika pro plod i matku. Toto je ale věcí příslušných orgánů. Nejdůležitější je měřit NT vždy a všude stejně podle stanovené metodiky.

Výše popsaná metodika je graficky znázorněna na Obr. 8.2.



Obr. 8.1: Detail oblasti NT po aplikaci semiautomatického algoritmu

- | | |
|---|--|
| 1. + původní umístění bodů A a B, | 5. + přesunutí podle interpolované přímky minim, |
| 2. + přesunutí do lokálních minim, | 6. - maxima (středů hran), |
| 3. - minima, | 7. - interpolovaná maxima (konečné hranice NT), |
| 4. - interpolovaná minima přímkou (osa NT), | 8. + kalipery umístěné do místa střední hodnoty NT |



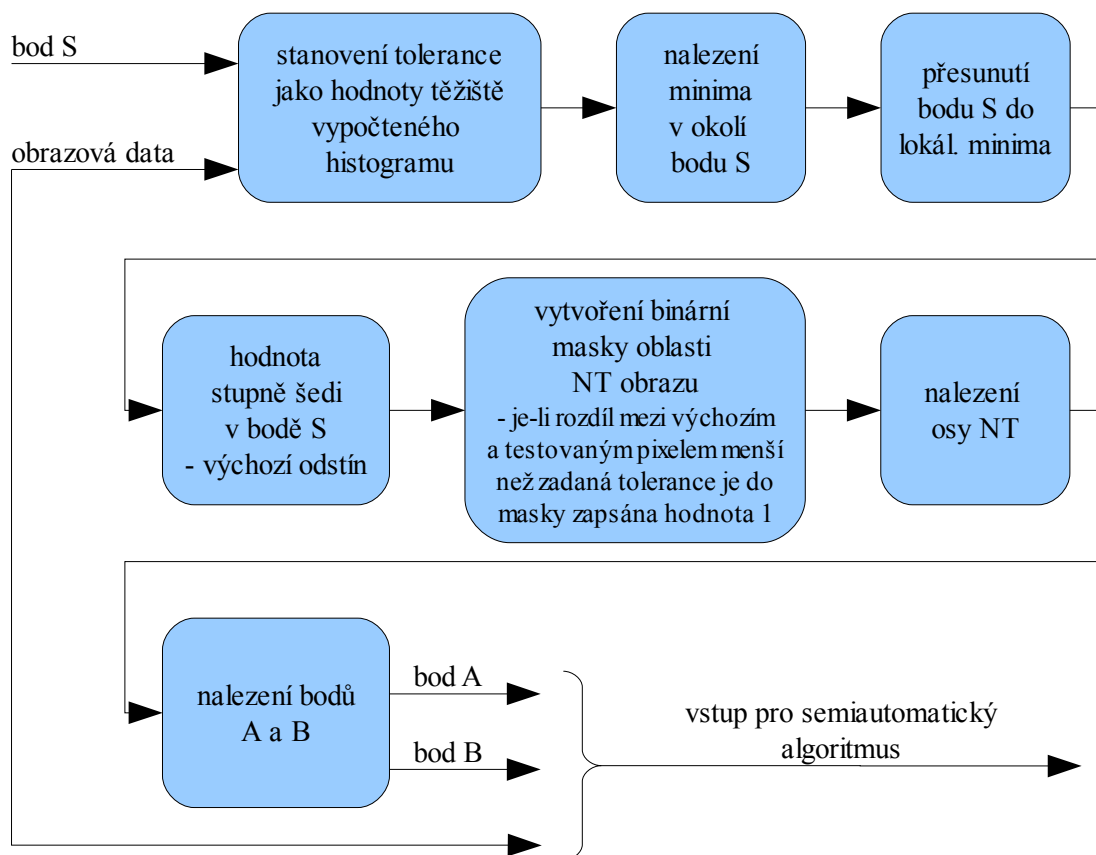
Obr. 8.2: Semiautomatický algoritmus pro výpočet šířky NT

8.2. Automatický algoritmus

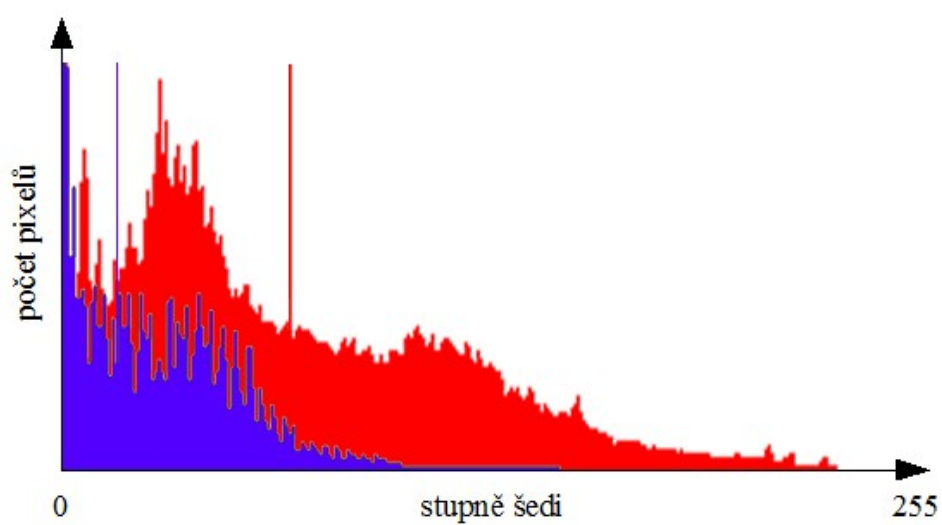
Na rozdíl od semiautomatického algoritmu automatický algoritmus vyžaduje zadání pouze jednoho bodu uvnitř oblasti NT (tento bod je navíc automaticky vertikálně přesunut do lokálního minima). Vstupními parametry jsou tedy souřadnice tohoto bodu a tolerance. Tolerancí se rozumí akceptovatelný rozdíl odstínů šedi zvoleného a testovaného bodu v okolí. Algoritmus pracuje na principu postupného testování a přidávání do masky jednotlivých pixelů v okolí výchozího bodu. Takto vytvořená maska, v ideálním případě totožná s oblastí vymezující NT, je použita pro další zpracování. Je nalezena nejdelší osa, čímž jsou získány body A a B. Dále následuje již popsany postup semiautomatického algoritmu (viz Obr. 8.2).

Tolerance je standardně nastavena na hodnotu představující těžiště histogramu, jak je naznačeno na Obr. 8.4. Lze ji ovšem jednoduše změnit. Blokové schéma algoritmu je znázorněno na Obr. 8.3.

Jak již bylo zmíněno – ultrazvuková obrazová data jsou z velké části postižena šumovým signálem, který nepříznivě přispívá ke konzistenci hran NT oblasti. U nespojitých hran tento algoritmus může jednoduše považovat za cílovou oblast i části mimo NT. Tato nevýhoda jej činí použitelným pouze u snímků s velkým odstupem signálu od šumu a u obrázků s konzistentními hranami vymezujícími nuchální oblast. Použití tohoto algoritmu lze chápat jako jisté urychlení práce lékaře, nikoliv jako postup pro zvýšení přesnosti měření.



Obr. 8.3: Automatický algoritmus - předstupeň pro semiautomatický postup naznačen na Obr. 8.2



Obr. 8.4: Histogram obrazové části dvou snímků (modrá a červená čára představuje těžiště histogramu, pro jednotlivé obrázky)

9. Výsledky hodnocení algoritmu

Testování algoritmů je moderní, stále se vyvíjející a potřebná disciplína informačních technologií. Algoritmy lze hodnotit z několika hledisek – rychlost, efektivita, práce s pamětí, přesnost výsledků atd. Hodnocení posledního parametru (přesnost výsledků) je velice obtížné a náročnost tohoto zadání stoupá není-li znám správný výsledek, či předpokládaná hodnota – pokud neexistuje metoda zajišťující etalonové hodnoty (zlatý standard). Toto je případ algoritmů pro měření šířky šíjového projasnění. Pro měření šířky NT se používá výhradně UZ technika. Srovnávat výsledky z MR a UZ je nerelevantní, poněvadž dosahované rozlišení, potažmo přesnost měření je řádově rozdílná a použití CT RTG zobrazovacích technik u gravidních žen je neetické, ne-li protizákonné. Pomineme-li nepřesnosti vznikající při rekonstrukci UZ obrazu a defektů způsobených rozdílnými vlastnostmi prostředí, lze na obrázek pohlížet jako na zdroj přesného výsledku. Šum a jiné obrazové artefakty však aplikaci jednoduchých algoritmů nedovolují a u složitějších přístupů využívajících např. interpolačních technik je potřeba hodnotit opakovatelnost měření při rozdílných vstupních neobrazových datech u téhož snímku.

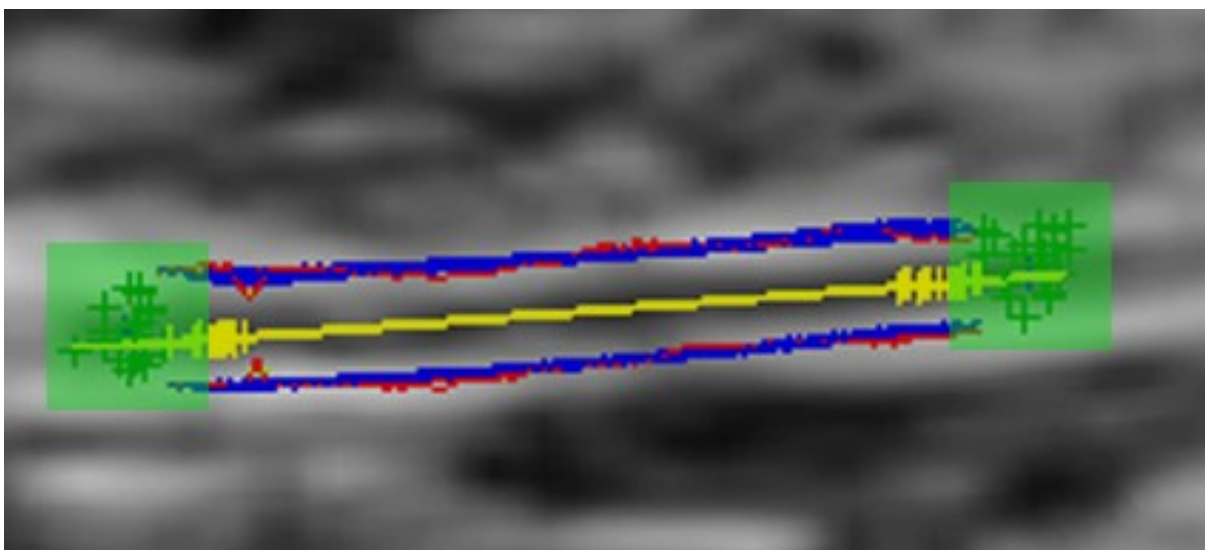
Byly navrženy dva testy. První testoval reprodukovatelnost měření a druhý porovnával lékařem naměřené hodnoty NT s hodnotami naměřenými pomocí navrženého algoritmu.

9.1. Reprodukovatelnost měření

Byl testován semiautomatický algoritmus pro měření nuchální translucence. Předpoklad správného výsledku je, že uživatel (lékař) naznačí přibližně dlouhou osu NT – body A a B. Aby algoritmus dával uspokojivé výsledky musí být částečně nezávislý na umístění těchto bodů. Lze předpokládat, že dlouhá osa bude naznačena přibližně správně, že lékař neoznačí namísto dlouhé osy například maxilu nebo jinou část obrazu. Z tohoto předpokladu vychází navržený test.

Na každém obrázku byly vyznačeny body A a B a definován rozptyl hodnot, ve kterém byly tyto body nahodilě umísťovány. Každý snímek byl proměřen 100krát s různým umístěním dvojic bodů A a B v definovaném rozptylu ± 10 pixelů vertikálně i horizontálně od výchozího umístění (zelené oblasti na Obr. 9.1). Testovací sada obsahovala 200 UZ obrázků, bylo provedeno 20 tisíc měření.

Pro každé měření byly zaznamenány hodnoty maximální šířka NT, střední hodnota NT, rozptyl a směrodatná odchylka šířek mezi body A a B, název obrázku, měřítko, dynamika profilu,



Obr. 9.1: Detail obrázku po 20 měřeních NT - zelené oblasti označují oblasti kde jsou náhodně rozmísťovány kalipery bodů A a B

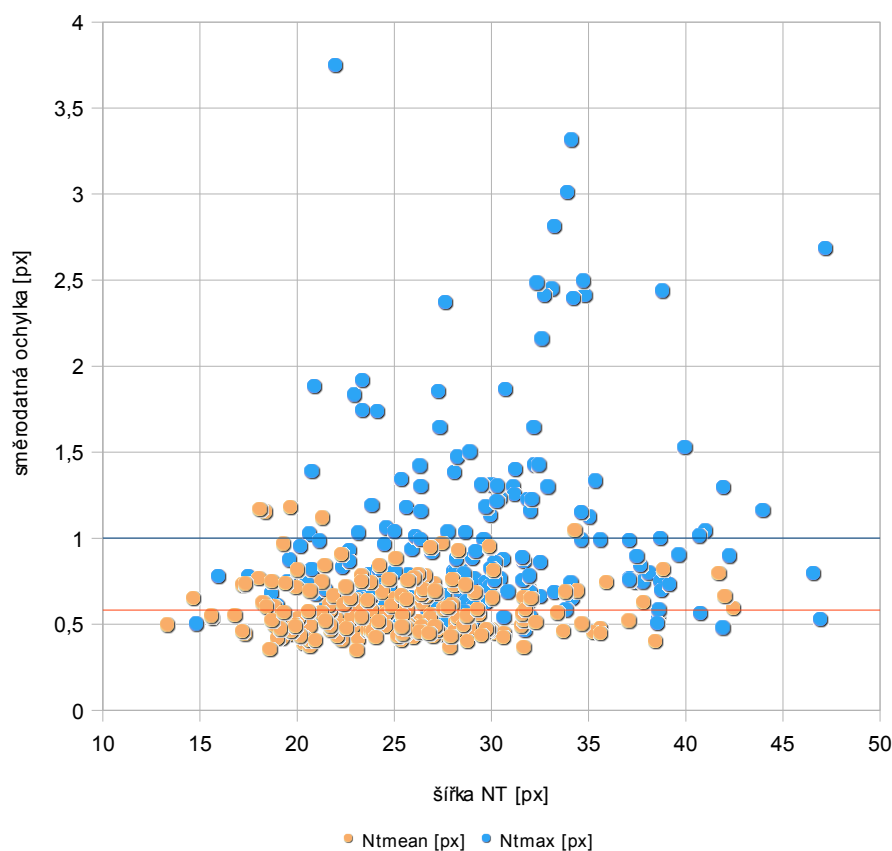
poloha bodů A, B, C a D. Pro každý obrázek (sada 100 měření) byly následně vyhodnoceny průměrné hodnoty a směrodatné odchylky výše vyjmenovaných parametrů, kromě poloh bodů A, B, C a D. Výsledky měření nejdůležitějších parametrů shrnuje následující tabulka Tab. 9.1.

Tab. 9.1: Výsledky testu opakovatelnosti měření

	NT_{\max} [px]	$NT_{\text{stř.}}$ [px]	Rozdíl [px]	Odchylka [%]
			$ NT_{\max} - NT_{\text{stř.}} $	$\frac{ NT_{\max} - NT_{\text{stř.}} }{NT_{\text{stř.}}} \cdot 100$
průměrná hodnota směrodatné odchylky z 20 000 měření (200 obrázků, 100 měření pro každý obrázek)	1	0,58	3,93	15,82

Z uvedené tabulky (Tab. 9.1) je patrné, že reprodukovatelnost měření je pro střední hodnotu NT větší než pro maximální, která dnes představuje směrodatnou hodnotu pro další výpočty rizika VVV. Tato skutečnost odpovídá obecnému předpokladu. Názorněji tento fakt prezentuje Graf. 9.1 Závislost směrodatné odchylky na šířce NT v pixelech. Je rovněž zřejmé, že směrodatná odchylka nezávisí na šířce NT.

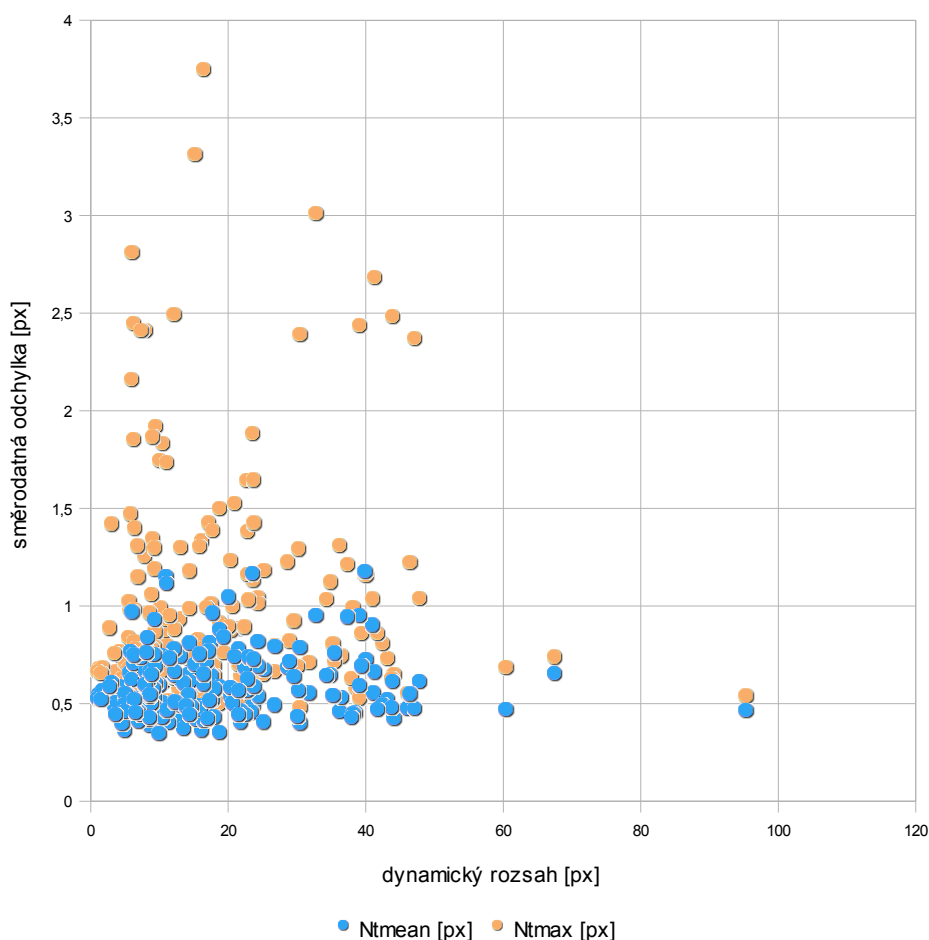
Jeden pixel představuje kolem 0,1 – 0,15 mm, v závislosti na zvoleném přiblížení (měřítku). Průměrný rozdíl mezi maximální a střední hodnotou je potom kolem 0,5mm.



Graf. 9.1: Závislost směrodatné odchylky na šířce NT v pixelech

Dynamika profilu představuje rozdíl hodnoty stupně šedi v maximu (středu) hrany a hodnoty

nacházející se v minimu (uprostřed oblasti NT). U každého snímku byla stanovena průměrná dynamika obrazu, která respektuje rozdílnou dynamiku pro jednotlivá maxima. Psychosenzorický vjem obrazové ostrosti a šířky linek v obraze závisí právě na této dynamice. Je-li tato dynamika větší, můžeme lépe stanovit střed hrany. Lze lépe odlišit hrany od oblasti nacházející se uvnitř nuchálního prostoru. Lidské oko dokáže teoreticky rozlišit maximálně 2^7 odstínů šedi [25]. Praktické dosažitelné hodnoty jsou daleko nižší a závisí na řadě faktorů – přizpůsobení osvětlení, akomodace oka, reflexe, únava, apod. Cílem algoritmizace měření je nezávislost výsledku na této dynamice. Z Graf. 9.2 lze usuzovat, že testovaný algoritmus není ovlivněn dynamikou profilu, jak je tomu u člověka. Graf představuje závislost hodnot průměrné dynamiky profilu na směrodatné odchylce ze 100 měření pro 200 různých obrázků. Je patrné, že neexistuje žádná závislost mezi směrodatnou odchylkou a dynamikou profilu.



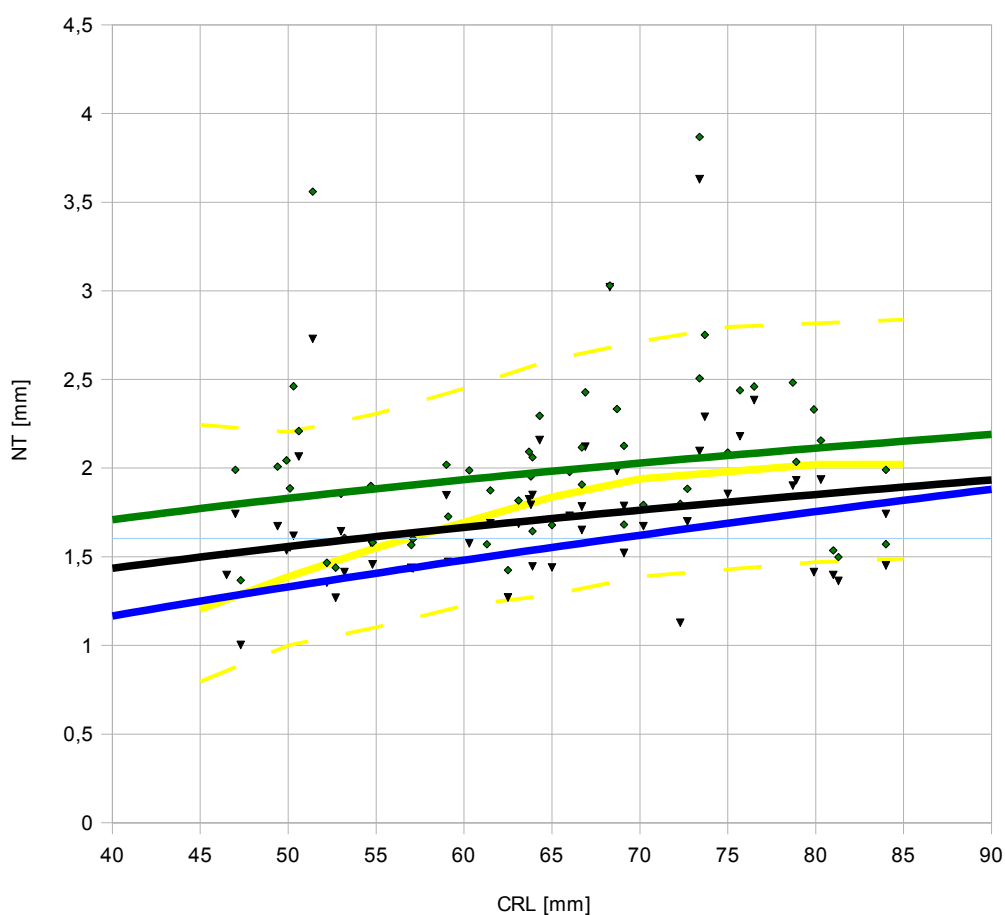
Graf. 9.2: Závislost směrodatné odchylky NT na dynamice obrazu

9.2. Správnost měření

Tomuto testu byl rovněž podroben semiautomatický algoritmus. Na 55 obrazových datech lékař provedl měření NT a následně toto měření bylo provedeno pomocí navrženého algoritmu. Z výsledků je patrné, že lékař oproti algoritmu „podměřuje“, protože vychází z metodiky popsané FMF (viz Kap. 5.1. a Obr. 5.1). Neumísťuje totiž kalipery do středů hran kolmo na osu NT jak popisuje metodika naznačená v Kap. 7.2., z které vychází navržený algoritmus. Přesné umístění kaliperů pohybem citlivého trackballu na UZ zařízení je téměř nesplnitelný úkol na pomezí zkušenosti a náhody.

Každý certifikovaný lékař je průběžně kontrolován, zda nevybočuje ze statisticky získaného rozmezí hodnot NT v široké populaci. Jak bylo popsáno šířka nuchální translucence závisí na hodnotě CRL. FMF stanovuje křivku a rozptyl závislosti NT na CRL (viz Obr. 5.3). Podobný graf byl zhotoven s naměřených hodnot. Porovnáním hodnot standardního průběhu závislosti NT na CRL (Graf. 9.3 žlutě) a hodnot naměřené pomocí navrženého algoritmu (Graf. 9.3 černě – střední hodnota NT a zeleně – maximální hodnota NT) je patrné, že navržený algoritmus nijak nevybočuje ze stanoveného rozmezí (Graf. 9.3 žlutě přerušované). Průběh střední hodnoty NT více odpovídá průběhu standardní závislosti CRL na NT podle FMF než průběh závislosti CRL na NT pro maximální šířku NT. Tato skutečnost vychází z nekonstantní šířky NT, kde je střední hodnota umenšena oproti maximální užšími oblastmi NT. Jak bylo zmíněno výše, zda tato metodika bude využita v praxi, a která hodnota (střední nebo maximální) bude brána jako směrodatná pro další výpočet rozhodnou kompetentní osoby.

Pro přesnější analýzu je nutné otestování algoritmu na větším počtu obrazových dat nejlépe od různých gynekologů. Naměřené křivky (jejich poloha a sklon) jsou totiž velice závislé na každé změně naměřené hodnotě NT.



Graf. 9.3: Závislost šířky NT na CRL plodu – zeleně – maximální hodnota NT, černě – střední hodnota NT, modře – hodnoty naměřené lékařem, žlutě – křivka vycházející ze studií FMF (přerušované 5. a 95. percentil)

Všechna naměřená data a výsledky se nacházející na přiloženém CD (Příloha 1). Testovací sady obrázků jsou chráněny autorským právem a zákonem o ochraně osobních údajů a k jejich dalšímu šíření není udělen souhlas. Z těchto důvodů tato data přiložené CD neobsahuje.

10. Aplikace pro měření NT na UZ přístrojích

Dnešní UZ přístroje disponují řadou algoritmů pro výpočty různých parametrů a stanovení abnormalit. Co ale chybí, je možnost správně měřit NT a okamžitě zobrazovat riziko VVV např. Downova syndromu, vycházející z nejnovějších screeningových dat. Cílem navržené aplikace je tyto nedostatky potlačit a zpřístupnit uživateli (lékaři) software, kterým bude moct přímo na svém UZ přístroji analyzovat obrázky a měřit NT podle navržené metodiky (viz Obr. 8.2 a Obr. 8.3). Měřením podle stejné metodiky se taky zvyšuje reprodukovatelnost měření na různých pracovištích a lze je mezi sebou porovnávat.

K měření NT jsou podle testů v Kap. 6.1.3 způsobilé UZ přístroje vyšší třídy. Tyto přístroje používají jako základní operační systém speciálně přizpůsobený systém Windows, což přináší spoustu výhod. Lze je jednoduše připojit k síti jak nemocniční, tak domácí, podporují práci s USB zařízeními plug and play a v neposlední řadě dovolují pracovat s klasickými programy vyvinutými pro systém Windows32.

10.1. Instalace

Programová aplikace byla vyvinuta v jazyce C#. Pracuje se systémem .NET, tudíž vyžaduje instalaci Frameworku verzi 2.0 a vyšší. U starších přístrojů je proto potřeba provést doinstalaci těchto knihoven, které jsou volně stažitelné na stránkách výrobce OS Windows. Novější systémy, již tyto knihovny obsahují a jejich verze je dostačující.

10.2. Spuštění

Pro spuštění aplikace bez ukončení programu obsluhujícího UZ zařízení jako takové je vhodné nastavit klávesovou zkratku pro zapnutí. Cesta přístupu k UZ datům je různá a liší se v závislosti na výrobci a modelu. Z toho důvodu byl přístup k obrazovým datům vyřešen následovně. Před zapnutím GUI aplikace je oskenována obrazovka a takto vytvořený 24bitový obrázek je použit jako výchozí snímek pro měření. Zároveň je při načítání vytvořen histogram a stanoveno jeho těžiště, tato hodnota je potřebná pro funkci automatického algoritmu pro měření NT (viz Kap. 8.2).

Měřítka – počet pixelů na cm – je nastaveno automaticky. Každý UZ přístroj zobrazuje orientační měřítko na okraji UZ výseče. Toto měřítko je použito pro automatické nastavení koeficientu pro přepočtení počtu pixelů do metrické soustavy.

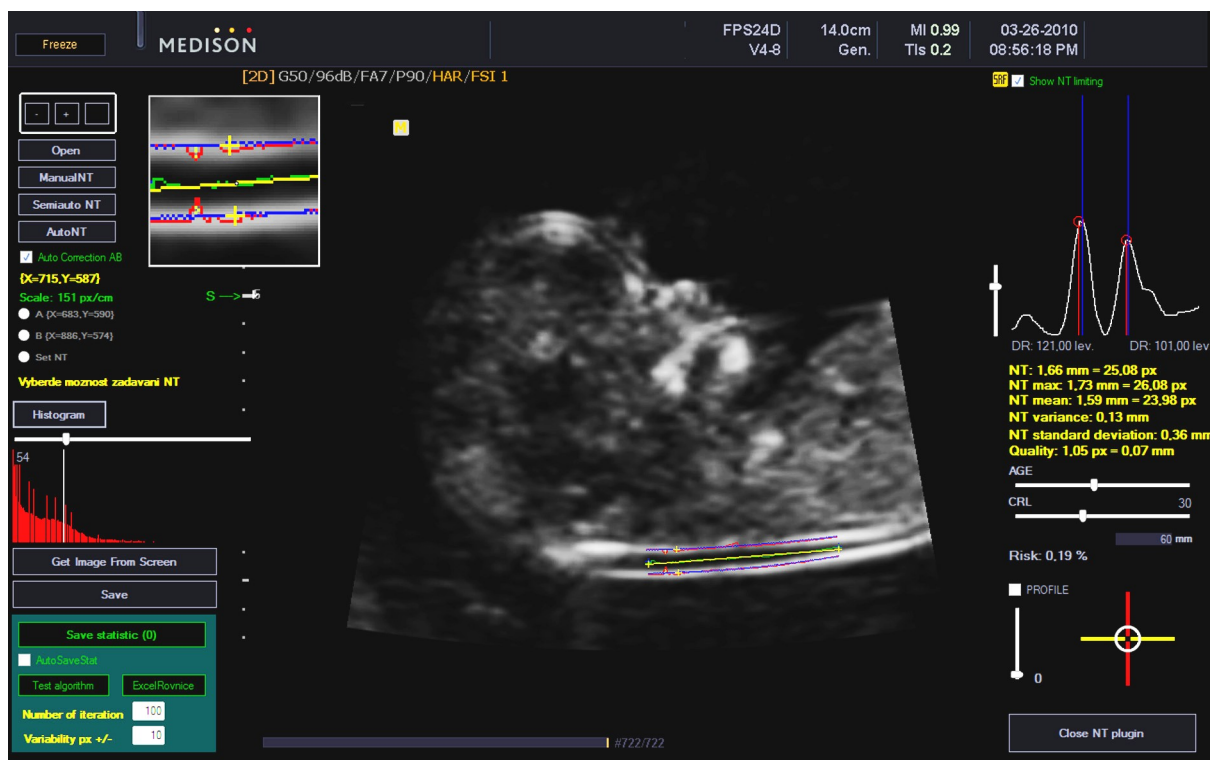
Aplikace dovoluje rovněž načíst obrazová data z disku, či úložného zařízení ve formátu BMP nebo DICOM.

10.3. Základní funkce

Po načtení grafického rozhraní Obr. 10.1 se uživateli zobrazí po levé straně nabídka funkcí pro měření NT:

- Manuální měření,
- Semiautomatické měření – aplikace algoritmu z Kap. 8.1,
- Automatické měření – aplikace algoritmu z Kap. 8.2.

Dále jsou zobrazovány aktuální souřadnice kurzoru, měřítko (počet pixelů na cm), stav během zadávání bodů pro měření NT, česká nápověda (stručné pokyny pro obsluhu), histogram s vypočteným těžištěm a možnosti měnit toleranci pro automatický algoritmus, tlačítka pro opětovné načtení obrazových dat z monitoru a pro uložení naměřeného obrázku do předem definované složky. Níže se



Obr. 10.1: Grafické rozhraní aplikace pro analýzu NT

nacházejí ovládací prvky pro statistická měření – v normálním provozu jsou tato tlačítka skrytá.

Pro detailnější orientaci v obraze slouží lupa, která dovoluje zobrazovat podrobně oblast, ve které se nachází kurzor. Tato utilita se dá jednoduše deaktivovat nebo aktivovat kliknutím na pravé tlačítko myši. K ovládání přiblížení a přesouvání okna s přiblíženým výřezem slouží ovládací prvky vlevo nahoře. Tento plugin se v praxi osvědčil a je na místě zvažovat jeho implementaci do UZ programů výrobce.

Po levé straně se při pohybu kurzoru zobrazuje řez profilu NT s vyznačenými maximy a jejich interpolacemi podle algoritmu z Kap. 8.1 a 8.2.. Dále jsou vypočteny dynamické rozsahy profilů v pixelech a naměřené hodnoty NT v milimetrech i pixelech. NT – hodnota v místě kurzoru (mění se při pohybu kurzoru), NT max – hodnota maxima mezi interpolovanými hranami, NT mean – střední hodnota mezi interpolovanými hranami, NT variance – rozptyl hodnot šířek NT mezi interpolovanými průběhy hran, NT standard deviation – směrodatná odchylka šířek NT taktéž mezi interpolovanými průběhy hran a Quality – označující kvalitu interpolace při vytváření hran (průměrná odchylka interpolovaného a nalezeného maxima v pixelech a mm). Výše popsané hodnoty jsou výstupem algoritmů popsaných v Kap. 8.1. a Kap. 8.2. Vysoká hodnota kriteria kvality je indikací pro opakování měření popřípadě pro opětovné nasnímání plodu.

Dalšími ovládacími prvky lze nastavit věk rodičky a CRL plodu pro následný výpočet rizika DS. Výpočet pravděpodobnosti DS je realizován podle algoritmu a vstupních dat FMF (viz Obr. 7.17). Jako výchozí hodnota NT pro výpočet je uvažována aktuální hodnota zobrazována v kolonce NT. Při manuálním zadávání NT je tento výpočet prováděn simultánně s pohybem kurzoru při zadávání bodů vymezujících oblast NT.

Odškrtnutím políčka „Auto Correction AB“, je automatická korekce pozice bodů A a B vymezujících dlouhou osu NT vypnuta a algoritmus z Obr. 8.2 šedé bloky přeskočí. Vykreslování všech hran a interpolací lze rovněž vypnout odškrtnutím tlačítka „Show NT limiting“ vpravo nahoře.

Jemný pohyb kurzoru o jeden pixel v příslušném směru lze realizovat zmáčknutím tlačítka

CTRL a příslušné šipky. Tato funkce může být využita pro detailnější analýzu obrazových dat. Lze takto potlačit vysokou citlivost trackballu UZ zařízení.

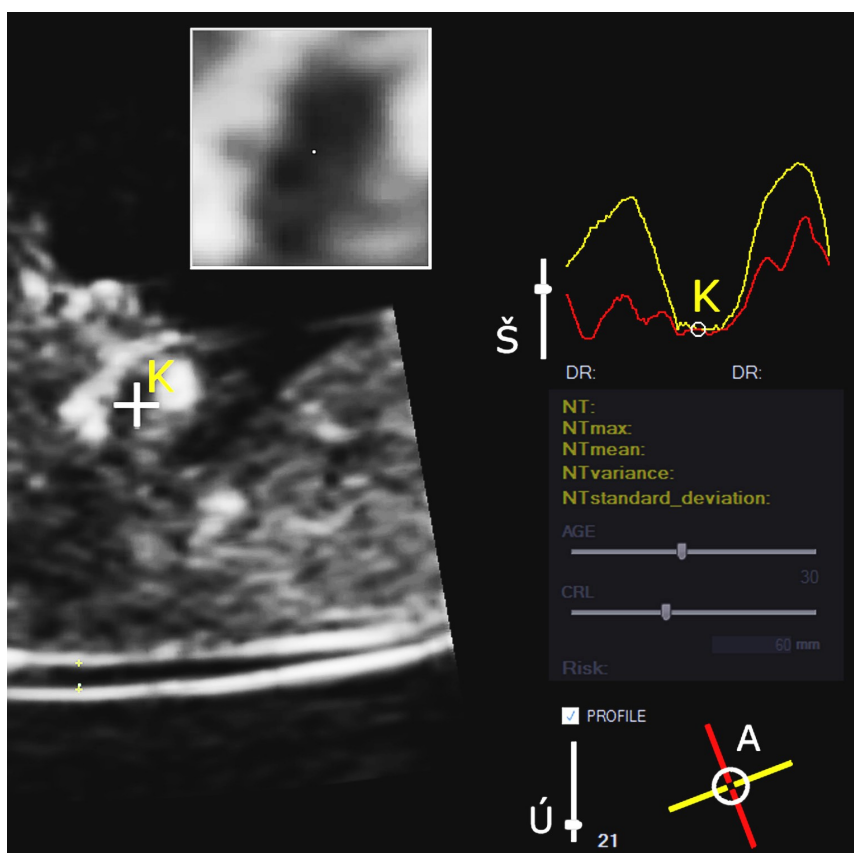
Pro ukončení analýzy NT a návrat k standardní práci na UZ slouží tlačítko vpravo dole – „Close NT plugin“.

10.4. Další funkce pro analýzu obrazů

Orientace v UZ obrázcích je pro nezkušeného radiologa velice obtížná, ale i zkušený lékař ocení jistá zjednodušení jeho práce. Měření – umísťování kaliperů – je každodenní chleba lékařů pracujících na UZ zařízeních. Správné umístění kaliperů je základem pro korektní výpočet, reprodukovatelnost měření a screening jednotlivých parametrů ve všech medicínských oborech.

Byl navržen plugin dovolující zobrazit dva navzájem kolmé řezy snímek, jak je naznačeno na Obr. 10.2. Tímto způsobem lze získat prostorovou představu o tvaru jednotlivých objektů v UZ obraze, což přispívá k lepší orientaci. Uživatel může zapnout toto zobrazení po zaškrtnutí políčka „PROFILE“ (při manuálním zadávání NT je tato funkce standardně zapnuta). V místě, kde se běžně zobrazuje profil NT (vpravo nahoře) se zobrazí navzájem kolmé barevně rozlišené řezy z okolí kurzoru. Je rovněž vyznačena pozice kurzoru – bílé kolečko. Uhel řezů lze měnit posuvníkem (Ú), zároveň se mění natočení animace (A) řezů (vpravo dole). Délka řezů se nastavuje posuvníkem označeným na Obr. 10.2 jako Š.

Tímto metodicky jednoduchým způsobem lze docílit lepších výsledků při hodnocení UZ obrazových dat a zjednodušit práci lékaře.



Obr. 10.2: Plugin pro zobrazení kolmých řezů

11. Závěr

Tato práce obsahuje stručné uvedení do problematiky UZ vyšetření ve všech trimestrech gravidity (Kap. 2.) a přehled VVV diagnostikovatelných již v prvním trimestru. Dále se práce zabývá diagnostikou a screeningem chromozomálních aberací. Obsahuje literární rešerši ultrazvukových markerů VVV plodu v prvním trimestru těhotenství (viz Kap. 4.). Je popsán výpočet individuálního rizika pro chromozomální aberace. Nejvýznamnějším UZ markerem VVV je šířka šíjového projasnění. Problematice měření a hodnocení tohoto markeru se věnuje Kap. 5.

Šířka nuchální translucence se řádově blíží limitní rozlišovací schopnosti většiny gynekologických UZ přístrojů na trhu. Z tohoto důvodu byla provedena studie týkající se faktorů majících vliv na přesnost měření NT (Kap. 6.). Byla testována rozlišovací schopnost dvou přístrojů – vyšší a střední třídy. Na UZ fantomu byl simulován jednotkový impuls potřebný k zobrazení PSF a následnému měření FWHM. Pro různá nastavení UZ přístrojů bylo provedeno 50 měření, ze kterých byl následně spočítán průměr, směrodatná odchylka a rozptyl. Výsledky prezentují Tab. 6.1, Tab. 6.2 a Graf. 6.1 až Graf. 6.4. V konečném důsledku lze vyvodit závěr, že testovaný přístroj reprezentující nejvyšší třídu (Medison V20) je k měření NT zcela způsobilý, dokáže totiž zobrazit body vzdálené od sebe jen 0,6 mm, zatímco druhý přístroj (Medison X6) lze použít pro měření NT jen okrajově a výsledky z toho přístroje nelze považovat za směrodatné, vzhledem k nejlepšímu dosaženému výsledku 1,15 mm. K dosažení lepšího výsledku Medisonu V20 přispívá také pracovní rozlišení monitoru, které má tento přístroj větší (832x600 oproti 512x440).

Nejmenší FWHM ve vertikálním směru je dosaženo v režimu vysokého rozlišení při vypnutém harmonickém módu. Obecně lze říci, že při zapnutí harmonického módu je FWHM PSF přístroje širší. Posuzujeme-li obraz jako celek, lze konstatovat, že při zapnutém harmonickém módu je obraz více vyhlazený a jinak ostré hranice rozhraní se rázem rozostřují (viz Obr. 6.4), což nedovoluje přesné umístění kaliperů. Bohužel v některých případech u málo echogenních pacientek je použití harmonického módu nutné.

Zajímavých výsledků je dosaženo porovnáním rozlišení ve vertikálním a horizontálním směru. U stejného nastavení UZ přístroje je rozlišení v horizontálním směru až o 100 % horší než ve směru vertikálním. Odtud lze vyvodit požadavek na měření NT – je nutné, aby plod byl zobrazen v sagitálním řezu tak, aby osa šíjového projasnění svírala s horizontální osou obrazu úhel 0 stupňů.

Pro automatické hodnocení šířky NT je potřeba zajistit, aby řez plodem odpovídal předpokladům – dle FMF měření může být provedeno pouze při obdržení středového sagitálního řezu plodem. První skupina navržených algoritmů hodnotí obraz jako celek a podle doporučení FMF stanovuje, zda je pořízený snímek způsobilý k měření NT s dostatečnou přesností. Ze známých rozměrů hlavičky je hodnocen poměr přiblížení. Následně je stanovena flexe plodu (poloha hlavičky vůči trupu plodu jako úhel mezi maxilou a osou NT) a přítomnost respektive absence osifikace brady a patra (viz Kap. 7.1.).

Byly rovněž navrženy algoritmy pro zpřesnění umístění kaliperů při snímání šíjového projasnění. Umístění měřítka na čáry vymezující tloušťku NT je relativně složitý úkol. Lidské oko je limitováno rozlišením několika odstínů šedi, dokonce určení maxima hrany je problematické. Tento problém řeší navržený algoritmus umožňující přesun kaliperů přesně do středů hran vymezujících nuchální projasnění (viz Kap. 7.2.1.). Umístění kaliperů do středu hran je jediný způsob, jak se vyhnout nejasnostem zavedeným v doporučeních FMF, kde se požaduje umístit kalipery na okraji hran vymezujících NT (viz Obr. 5.1). Z Obr. 7.13 je zřejmé, že tento „okraj“ neexistuje a jakékoliv umístění kaliperů mimo střed je ovlivněno nastavením UZ přístroje, psychosenzorickým vjemem lékaře, kvalitou osvětlení, citlivostí trackballu a jinými faktory, které nelze jednoznačně klasifikovat. Poloha maxima je nezávislá na nastavených parametrech UZ obrazu, dokonce při použití harmonického módu se její poloha nemění. Použití harmonického módu následně umožňuje vyšetření u neechogenních pacientek.

Pro správné nasnímaní šířky je podstatné umístění kaliperů kolmo na osu NT. Jelikož vzdálenost kaliperů vymezujících šířku NT je ve srovnání s celkovým obrazem malá, je velice obtížné tomuto požadavku vyhovět. Řešením je zavedení dalších dvou bodů vymezujících osu šíjového projasnění, vzhledem které je následně provedena korekce kolmosti kaliperů vymezujících šířku NT (viz Kap. 7.2.2.).

K dnešnímu datu není na trhu UZ přístroj dovolující měřit automaticky či semiautomaticky šířku šíjového projasnění. Byl navržen algoritmus, který toto měření dovoluje. Uživatel určí pouze jeden bod uvnitř nuchálního projasnění a zbytek výpočtů je proveden automaticky. Algoritmus pracuje na principu porovnání hodnoty pixelů s předdefinovanou tolerancí, následném spojování oblastí a vytvoření masky obsahující pouze oblast, ve které se nachází výchozí bod. Použitím algoritmů popsaných výše se automatizované měření NT stává robustním a do jisté míry nezávislým na nastavené toleranci. Tolerance je primárně nastavena na hodnotu představující těžiště histogramu. U obrázků s nekonzistentním ohraničením NT tento algoritmus může selhat. Z toho důvodu byl navržen semiautomatický algoritmus, který po zadání bodů vymezujících osu šíjového projasnění automaticky provede výpočet šířky NT – viz dále.

Navržená programová aplikace v grafickém prostředí Matlabu umožňuje aplikaci algoritmů na skutečných obrazových datech. Kromě toho program dovoluje uživateli snadné načtení obrazových dat ve formátu JPG a BMP. Je zde zakomponována automatická úprava kontrastu, možnost vertikálního i horizontálního zrcadlení, výřez oblasti B-obrazu podle typu UZ přístroje nebo dle manuálního výběru a výpočet rizika Downova syndromu pomocí doporučení FMF (viz Obr. 7.17). Po nastavení měřítka je možno rozměřovat UZ snímek přímo v metrických jednotkách. Aplikace je jednoduše rozšiřitelná pro další markery, např. ke korekci rizika zohledňující absenci nosní kosti plodu stačí zadat odpovídající data vycházející ze studií FMF. Tato data jsou ale chráněná autorskými právy, tudíž jejich použití v této aplikaci by nebylo v souladu se zákonem. Podrobnější popis všech funkcí lze najít v Kap. 7.4.

Zmíněné algoritmy (automatický a semiautomatický) byly vyvíjeny dál. Automatický a semiautomatický algoritmus se liší pouze způsobem zadávání bodů vymezujících dlouhou osu NT. Semiautomatický algoritmus vyžaduje, aby uživatel tuto osu naznačil, zatímco automatický algoritmus osu NT dokáže vypočítat ze znalosti jednoho bodu uvnitř NT. Jelikož jsou UZ data zatížena šumem a množstvím defektů přispívajícím k nejednotlivosti hran vymezujících NT, které automatický algoritmus vyžaduje, bylo od jeho dalšího vývoje odstoupeno a soustředilo se na zpřesnění měření semiautomatického algoritmu. Koneckonců automatický algoritmus je od jistého momentu totožný se semiautomatickým, jak je naznačeno na Obr. 8.3 a Obr. 8.2.

V konečném výsledku semiautomatický algoritmus pracuje podle postupu naznačeného na Obr. 8.2. Robustnost algoritmu spočívá v dvojitém zpřesnění hlavní osy NT a interpolaci nalezených středů hran šíjového projasnění. Dalším zpřesněním výsledku je uvažování o střední hodnotě šířky NT namísto maximální. Jak ukázal test popsaný v Kap. 9.1., maximální šířka je variabilnější a více závisí na umístění bodů vymezujících hlavní osu NT než střední hodnota vycházející z celé oblasti NT. Z interpolovaných průběhů hran algoritmus vypočítá rovněž rozptyl a směrodatnou odchylku, což umožňuje kvalifikovat přesnost výsledku. Požadavek na udávání výsledků společně se směrodatnou odchylkou, potažmo s nejistotou měření vychází z nutnosti komparace výsledků biochemického vyšetření, která jsou uváděna s nejistotou, s výsledky měření radiologa, které jsou dnes považovány v dalších výpočtech pro stanovení rizika VVV jako absolutně přesné, což z jak technického, tak statistického hlediska je špatně.

Byly navrženy dva testy semiautomatického algoritmu. První testoval reprodukovatelnost měření a nezávislost na počátečním umístění kaliperů dlouhé osy NT. Na 200 obrazových datech bylo provedeno vždy 100 měření pro snímek s různým umístěním dvojic kaliperů v rozmezí ± 10 pixelů od původního místa ve vertikálním i horizontálním (viz Obr. 9.1). Následně byly vyhodnoceny střední hodnoty a směrodatné odchylky pro jednotlivé obrázky. Z výsledků lze usuzovat, že střední hodnota NT je méně závislá na počátečním umístění kaliperů než hodnota maximální – viz Tab. 9.1. Z Graf. 9.1 je patrné, že šířka NT nemá vliv na velikost směrodatné odchylky, což znamená, že se jedná o adi-

tivní nepřesnost, nikoliv multiplikativní. V tomto testu byla rovněž testována závislost dynamiky profilu NT na směrodatné odchylce. Při hodnocení obrázků lidským okem s klesající dynamikou obrazu klesá reprodukovatelnost totožného umístění kaliperů. Z Graf. 9.2 je zřejmé, že algoritmus je zcela nezávislý na dynamice řezu NT, jak je tomu u psychosenzorického vjemu zraku. Směrodatná odchylka je rovnoměrně rozptýlená po celé škále dynamických rozsahů.

Druhý test porovnával lékařem změřené hodnoty NT s hodnotami naměřenými pomocí semi-automatického algoritmu. Každý certifikovaný lékař je průběžně kontrolován, zda nevybočuje ze statisticky získaného rozmezí hodnot NT v široké populaci. Šířka nuchální translucence závisí na hodnotě CRL. FMF stanovuje křivku závislosti NT na CRL (viz Obr. 5.3). Podobný graf byl zhotoven z naměřených hodnot. Z Graf. 9.3 je patrné, že navržený algoritmus nijak nevybočuje ze stanoveného rozmezí.

Implementace výše popsaných algoritmů přímo do UZ přístrojů bylo indikací pro vývoj programové aplikace popsané v Kap. 10. Výrobci kvalitních UZ přístrojů staví dnes své přístroje na operačním systému Windows, což umožňuje mimo jiné provozovat na UZ zařízeních externí aplikace. Jako programovací jazyk byl zvolen dnes moderní jazyk C# s podporou knihoven .NETu. Aplikace je spustitelná za běhu standardního UZ programu, dokáže načíst nasnímaný obraz a aplikovat na něm algoritmy pro měření NT z Kap. 8. Dále umožňuje okamžitý výpočet rizika DS podle doporučení FMF – Obr. 7.17. V aplikaci jsou také implementovány utility umožňující lepší orientaci v obrazových datech – lupa zobrazující čitelněji detaily a zobrazení profilů kolmých řezů umožňující lepší prostorovou orientaci a přesnější měření (viz Obr. 10.2).

Trendem vývoje algoritmů pro měření NT by mělo být zrychlení, ale hlavně zpřesnění měření. Je potřeba standardizovat postupy měření. Celá problematika VVV je založena na screeningových metodách využívajících statistické analýzy pro výpočty příslušných koeficientů, potažmo rizik VVV. Budou-li na začátku dodávány do celého mechanismu výpočtu korektní hodnoty měřené ve všech zeměpisných šířkách stejně, podle striktně definované metodiky, budou výsledky screeningů směrodatné a lze na nich stavět. Cílem této práce bylo takovou metodiku navrhnout a algoritmizovat, což bylo splněno. Dalším krokem je zpřístupnění algoritmů pro měření NT gynekologickým pracovištěm, které se touto problematikou zabývají. Kromě toho je potřeba vyvíjet algoritmy umožňujícími přesné měření šíjového projasnění a jejich implementaci přímo do softwaru UZ přístroje, či specializovaného softwaru na PC. Neustále se zlepšující softwarové a hardwarové vybavení UZ přístrojů poskytuje snímání v 3D režimu, což otevírá nové možnosti, např. efektivnější získání správného řezu plodem nebo převedení problematiky měření vzdálenosti NT do problematiky měření celého objemu šíjového projasnění. Ke každodenní aplikaci těchto algoritmů však vede ještě dlouhá cesta.

12. Literatura

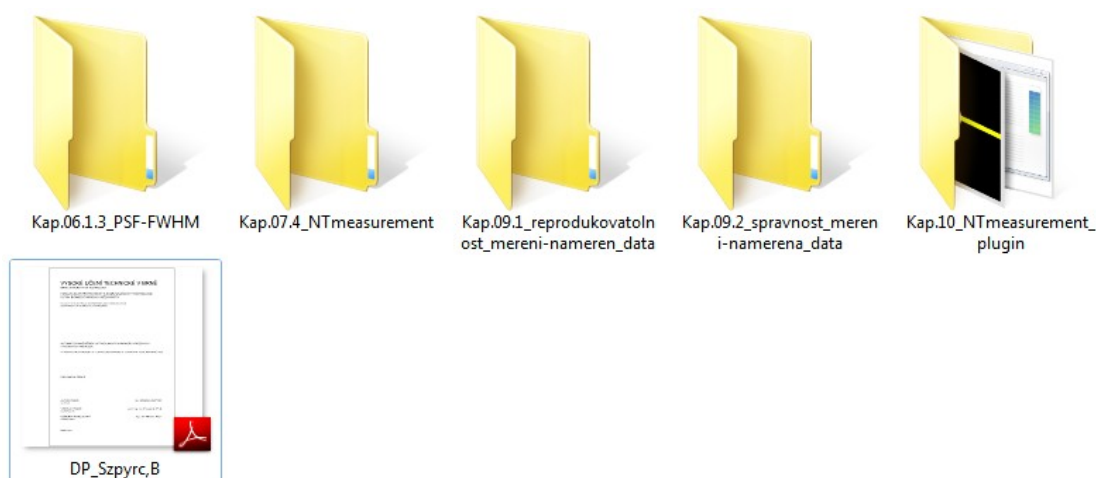
- [1] Calda P. a kolektiv. Ultrazvuková diagnostika v těhotenství. 2007, Praha, Aprofema, 978-80-903706-1-6.
- [2] Screening. 15.4.2009, dostupné z WWW: <http://cs.wikipedia.org/wiki/Screening>
- [3] Ultrazvukové vyšetření v těhotenství. 15.4.2009, dostupné z WWW: <http://www.gynekologiekolek.cz/ultrazvukove-vysetrovani-v-tehotenstvi>
- [4] Vrozené vývojové vady. 15.4.2009, dostupné z WWW: <http://www.icm.cz/predcasne-porody-potraty-a-vrozene-vyvojove-vady>
- [5] Hruban, V. a Majzlík I. Obecná genetika, 2000, Praha, skriptum VŠ.
- [6] Calda P. a kolektiv autorů, Ultrazvuková diagnostika v těhotenství - pro praxi. 2007, Aprofema s.r.o., ISBN 978-80-903706-1-6.
- [7] Pokrivčák, T. Syndromy a symptomy. 2009, Praha, Triton, 978-80-7387-136-9.
- [8] Łacka, K. Zespół Turnera – korelacja pomiędzy kariotypem a fenotypem. 2005, Warszawa, „Endokrynologia Polska”, 986-983.
- [9] Kypros H. Nicolaides, UZ screening v 11.-13⁺⁶. gestačním týdnu. 2004, Londýn, WIG, ISBN: 80-244-0885-6.
- [10] Amniocentéza. 15.4.2009, dostupné z WWW: <http://www.ordinace.cz/clanek/amniocenteza/>
- [11] Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4,606 low-risk women. 1986 Lancet, 1:1287–93.
- [12] Odběr choriových klků. 15.4.2009, dostupné z WWW: <http://www.eurogentest.org/web/files/public/unit6/patients/Czech/cvs%20CZECH.pdf>
- [13] Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. 1994 BJOG, 101:782–6.
- [14] Farkas LG, Katic MJ, Forrest CR, Litsas L. Surface anatomy of the face in Down's syndrome: linear and angular measurements in the craniofacial regions. 2001, J Craniofac Surg, 12:373-9.
- [15] Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, Sonek J, Nicolaides KH. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: an observational study. 2001, Lancet, 358:1665–7.

-
- [16] Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders JM. Crown rump length in chromosomally abnormal fetuses. In Nicolaides KH (Ed) *The 11–14 week scan – The diagnosis of fetal abnormalities*. 1996, New York: Parthenon Publishing.
- [17] Longo D, DeFigueiredo D, Cicero S, Sacchini C, Nicolaides KH. Femur and humerus length in trisomy 21 fetuses at 11–14 weeks of gest. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004; 23:143–7.
- [18] Rembouskos G, Cicero S, Longo D, Sacchini C, Nicolaides KH. Single Umbilical Artery at 11–14 weeks: relation to chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003; 22:567–70.
- [19] Liao AW, Snijders R, Geerts L, Spencer K, Nicolaides KH. Fetal heart rate in chromosomally abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000; 16:610–3.
- [20] Nastavení kaliperů. 15.4.2009, dostupné z WWW: <http://ulg.upol.cz/www/certificate.htm>
- [21] Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. Umulticentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal agand fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation *Lancet*. 1998; 351:343–6.
- [22] Rozman, J. *Ultrazvuková technika v lékařství*, 1979, Ediční středisko VUT Brno, 55-571-80.
- [23] FWHM PSF. 15.4.2009, dostupné z WWW: http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e7/Full_width_at_half_maximum.png
- [24] Přednáška o UZ markerech VVV, prof. Nicolaides. 15.4.2009, dostupné z WWW: mms://IL1.cast-tv.com/pregenesys/kiprus_640_480.wmv
- [25] Rozman, J. a kolektiv. *Elektronické přístroje v lékařství*. 2006, Academia Praha, 80-200-1308-3.

13. Seznam příloh a použitých zkratk

Příloha 1: CD obsahující:

- výsledky a algoritmy pro stanovení rozlišení UZ přístrojů (Kap. 6)
- programovou aplikaci a algoritmy popsané v Kap. 7. + ukázkové obrázky
- výsledky měření na obrazových datech (Kap. 9)
- aplikaci navrženou pro UZ zařízení (Kap. 10) + ukázkové obrázky
- vlastní text diplomové práce v PDF



Použité zkratky:

AMC - amiocentéza	FWHM - Full Width at Half Maximum
BPD - obvod hlavy	HAR - harmonický mód UZ
BPM - úderů za minutu	HC - obvod trupu
CM - rozměr cisterny magny	MACS - technika magnetického třídění buněk
CRL - temeno-kostrční délka	NT - nuchální translucence
CVS - vyšetření choriových klků	OSCAR - One-Stop Clinic for Assessment of Risk
DNA - deoxyribonukleová kyselina	PCR - polymerázová řetězová reakce
DS - Downův Syndrom	PSF - Point Spread Function
ES - Edwardsův syndrom	TCD - rozměr mozečku
FACS - třídění fluorescentně aktivovaných b.	TS - Turneův syndrom
FHR - srdeční frekvence plodu	UZ - ultrazvuk
FL - délka femuru	Va - rozměr postranních komor
FMF - Nadace fetální medicíny (Londýn)	VVV - vrozené vývojové vady